



UNIVERSIDAD JUÁREZ AUTÓNOMA DE TABASCO
DIVISIÓN ACADÉMICA DE CIENCIAS BÁSICAS



Síntesis de los Organocatalizadores (S)-2-[(*p*-toliltio)metil]pirrolidina, (2S)-2-[(*p*-tolilsulfinil)metil]pirrolidina y 3-[(3,5-*bis*(trifluorometilfenil)amino)-4-[2-(*p*-tolilsulfiniletil)amino]ciclobut-3-en-1,2-diona.

TESIS

Que para obtener el título de:

Maestro en Ciencias con Orientación en Química Orgánica

PRESENTA:

L.Q. EDUARDO HIPÓLITO HERNÁNDEZ

Directores de tesis:

Dr. Cuauhtémoc Alvarado Sánchez

Dra. Nancy Romero Ceronio

Cunduacán, Tab., Noviembre de 2017



UNIVERSIDAD JUÁREZ
AUTÓNOMA DE TABASCO

"ESTUDIO EN LA DUDA. ACCIÓN EN LA FE"



CARTA DE AUTORIZACIÓN

El que suscribe, autoriza por medio de la presente escrito a la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco para que utilice tanto física como digitalmente la tesis de grado denominada **"Síntesis de los Organocatalizadores (S)-2-[(p-toliltio)metil]pirrolidina, (2S)-2-[(p-tolilsulfinil)metil]pirrolidina y 3-[(3,5-bis(trifluorometilfenil)amino]-4-[2-(p-tolilsulfiniletíl)amino]ciclobut-3-en-1,2-diona"**, de la cual soy autor y titular de los derechos de autor.

La finalidad del uso por parte de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco de la tesis antes mencionada, será única y exclusivamente para difusión, educación y sin fines de lucro; autorización que se hace de manera enunciativa mas no limitativa para subirla a la red abierta de bibliotecas digitales (RABID) y a cualquier otra red académica con las que la universidad tenga relación institucional.

Por lo antes manifestado, libero a la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco de cualquier reclamación legal que pudiera ejercer respecto al uso y manipulación de la tesis mencionada y para los fines estipulados en este documento.

Se firma la presente autorización en la ciudad de Villahermosa, Tabasco a los 18 días del mes de noviembre de 2017.

AUTORIZO

LIC. EDUARDO HIPÓLITO HERNÁNDEZ.



UNIVERSIDAD JUÁREZ
AUTÓNOMA DE TABASCO

"ESTUDIO EN LA DUDA. ACCIÓN EN LA FE"



División
Académica
de Ciencias
Básicas

DIRECCIÓN

9 de octubre de 2017

Lic. Eduardo Hipólito Hernández

Pasante de la Maestría en Ciencias
con Orientación en Química Orgánica
Presente.

Por medio del presente y de la manera más cordial, me dirijo a Usted para hacer de su conocimiento que proceda a la impresión del trabajo titulado "Síntesis de los organocatalizadores (S)-2-[(*p*-toliltio)metil]pirrolidina, (2S)-2-[(*p*-tolilsulfinil)metil]pirrolidina y 3-[(3,5-*bis*(trifluorometilfenil)amino)-4-[2-(*p*-tolilsulfiniletil)amino]ciclobut-3-en-1,2-diona", en virtud de que reúne los requisitos para el EXAMEN PROFESIONAL para obtener el grado de Maestro en Ciencias con orientación en Química Orgánica.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

Atentamente,


Dr. Gerardo Delgadillo Pineda
Director



DIVISIÓN ACADÉMICA DE
CIENCIAS BÁSICAS

C.c.p.- Archivo
Dr'GDP/Dr'JGPS/emt

Miembro CUMEX desde 2008

Consortio de
Universidades
Mexicanas
UNA ALIANZA DE CALIDAD POR LA EDUCACIÓN SUPERIOR

Km. 1, Carretera Cunduacán - Jalpa de Méndez, A.P. 24, C.P. 86690, Cunduacán, Tabasco
Tel/Fax (914)3360928, (993)3581500 Ext. 6701 E-mail: direccion.dacb@ujaat.mx

El presente trabajo fue realizado en el laboratorio de Química Orgánica de la División Académica de Ciencias Básicas de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco y en el laboratorio de Síntesis Orgánica del Departamento de Química Orgánica, de la Universidad Autónoma de Madrid. Así mismo se realizó una estancia en la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla en el Laboratorio de Química Orgánica Básica. Con el apoyo de una beca de CONACYT (560217) para estudios de Maestría.

Dedicatoria

Primero a mis padres porque ellos siempre están conmigo en las buenas, pero sobre todo en las malas y que por ellos he aprendido muchas cosas buenas en la vida y sobre todo a luchar por mis sueños.

A mis directores de tesis, que por ellos y su valiosa enseñanza he alcanzado una más de mis metas que tengo por cumplir.

A mis profesores que siempre están ahí para apoyarme y que sé que cuento con ellos para muchas más cosas en la vida.

A mis amigos que por ellos he aprendido a sonreírle a la vida, unos son más locos que otros y otros menos que yo.

A kirben

Primeru ki papob, unejob u lotónob k'a mach kijikon tinxin bij, u kintesonob ajnekon ti vida uts i ki nits'e luke a ki najlí.

Bajkoné u kinteson ke' ki chen uts ni ki tesis, i k'a kuyi ke' unejob u je u lotinonob ki nits'e luke a kiri ke' i ki chen.

Ka ye'junob, unejob mach u kisonob tse'ma kine i kuyi ke' yuje ti anejob yai i mach u yirijob ke' mach u kintesanonob.

Ki lotob, t'o u nejob a kichí tse'ne, yebe nuka k'oyajob i yebe mach tantu ke kine.

Agradecimientos

Antes de todo a Dios y a la virgen de Guadalupe por ser ellos quien han hecho esto posible.

Al Dr. José Alemán Lara por haberme aceptado en su laboratorio de investigación y enseñarme mucho, y sobre todo por la paciencia brindada durante mi estancia.

Al CONACYT por todo el apoyo económico que he recibido de ellos para que pueda realizar mi tesis de maestría.

Al Dr. Cuauhtémoc Alvarado Sánchez por toda su dedicación y paciencia, pero sobre todo por compartir sus conocimientos.

A la Dra. Nancy Romero Ceronio por ser como mi segunda madre durante la maestría, por su dedicación y esmero. Al Dr. Carlos Ernesto Lobato García y al Dr. Luis Fernando Roa de la fuente quienes siempre han estado a mi lado durante mi estancia en la universidad.

A todos y cada una de las personas que he conocido en los diferentes laboratorios. A mis revisores de tesis por leer mi trabajo y por sus opiniones con las que enriquecieron este trabajo.

Uch'u ki jin

Bajkan Ki pap-la i t'o ki na' ij virgen de Guadalupe, unejob u yi'bon ki utsí ta k'otikon dayida.

Aj Dr. José Aleman Lara k'a u chon acepta tan u laboratorio de investigación i u kinteson uts i mach a bo'i u jin t'o kine.

Aj KONASIT bajko yi'bon tak'in, k'a ki chen ni ki tesis ta ki maestria.

Aj Dr. Cuauhtémoc Alvarado Sánchez, k'a t'o u ch'ajaljin u kinteson uts u pete luke yuyi.

Ij Dra. Nancy Romero Ceronio, k'a t'o u ch'ajaljin u chi patan t'o kine i a tsujni ka' ki na'. Aj Dr. Carlos Ernesto Lobato García i aj Dr. Luis Fernando Roa de la Fuente, unejob ajnjob ti kats'e u kintesanonob tan ni Universidad.

U pete bajkone a ki chi konose tan kachikamba laboatorio y bajkone u chiní ki tesis i u siki, unejob u yirbonob i u kintesonob kache' ki chen uts ni ki patan.

*"Un día todo irá bien: he
aquí nuestra esperanza.
Todo va bien hoy: he aquí la
ilusión."*

Voltaire



CONTENIDO

SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS.....	6
RESUMEN.....	9
1.- INTRODUCCIÓN.....	11
2.- MARCO TEÓRICO.....	13
2.1.- OBTENCIÓN DE COMPUESTOS ENANTIOMÉRICAMENTE PUROS (EPC).....	13
2.2.- ORGANOCATÁLIS: ORIGEN E IMPORTANCIA.....	16
2.3.- TIPOS DE ORGANOCATALIZADORES Y SU CLASIFICACIÓN.....	20
3.- ANTECEDENTES.....	22
3.1.- CATALIZADORES DERIVADOS DEL L-PROLINA.....	22
3.2.- CATALIZADORES TIPO ESCUARAMIDA.....	25
4.1.- OBJETIVO GENERAL.....	32
4.2.- OBJETIVO PARTICULARES.....	32
OBJETIVO 1:.....	32
OBJETIVO 2:.....	32
OBJETIVO 3:.....	32
5.- METODOLOGÍA.....	33
5.1.- MÉTODOS GENERALES.....	33
5.2.- MÉTODOS DE PREPARACIÓN.....	34
A) (S)-N-TER-BUTOXICARBONIL-2-(4-TOLUENSULFONILMETIL)PIRROLIDINA (47).....	35
B)- (S)-N-TERT-BUTOXICARBONIL-2-[(P-TOLILTIO)METIL]PIRROLIDINA (48).....	36
C).- SÍNTESIS DE (S)-2-[(P-TOLILTIO)METIL]PIRROLIDINA (2).....	37
D).- SÍNTESIS DEL COMPUESTO (S)-TERT-BUTIL 2-[(P-TOLILSULFINIL)METIL]PIRROLIDINA-1-CARBOXILATO (49).....	38
E).- SÍNTESIS DE (S)-2-[(P-TOLILSULFINIL)METIL]PIRROLIDINA (3).....	39



Síntesis de los Organocatalizadores (S)-2-[(p-toliltio)metil]pirrolidina, (2S)-2-[(p-tolilsulfinil)metil]pirrolidina y 3-[(3,5-bis(trifluorometilfenil)amino)-4-[2-(p-tolilsulfiniletil)amino]ciclobut-3-en-1,2-diona.

5.2.2.- SÍNTESIS DEL CATALIZADOR TIPO ESCUARAMIDA 3-[(3,5-BIS(TRIFLUOROMETIL)FENIL)AMINO]-4-[2-(P-TOLILSULFINIL)ETILAMINO]CICLOBUT-3-EN-1,2-DIONA, (4).....	40
---	----

6.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....42

6.1.- SÍNTESIS DE ORGANOCATALIZADORES DERIVADOS DEL PROLINOL 2 Y 3.43

A) (S)-N-TER-BUTOXICARBONIL-2-(4-TOLUENSULFONILMETIL)PIRROLIDINA (47)	43
B) TERT-BUTIL (S)-2-[(P-TOLILTIO)METIL]PIRROLIDINA-1-CARBOXILATO (48)	45
C) (S)-2-[(P-TOLILTIO)METIL]PIRROLIDINA (2).....	51
D) SÍNTESIS DEL COMPUESTO (2S)-TERT-BUTIL 2-[(P-TOLILSULFINIL)METIL]PIRROLIDINA-1-CARBOXILATO (39).....	54
E) (2S)-2-[(P-TOLILSULFINIL)METIL]PIRROLIDINA (3)	56

6.2.- SÍNTESIS DE ORGANOCATALIZADORES TIPO ESCUARAMIDA 3-[(3,5-BIS(TRIFLUOROMETIL)FENIL)AMINO]-4-[2-(P-TOLILSULFINILETIL)AMINO]CICLOBUT-3-EN-1,2-DIONA (4).59

7.- CONCLUSIÓN62

8.- PERSPECTIVAS.....63

9.- BIBLIOGRAFÍA.....64

10.- ANEXOS.....69



Índice de Esquemas

Esquema 1. Catalizador Jørgensen-Hayashi ^{5, 7}	11
Esquema 2. Catalizadores derivados de prolina y escuaramida.....	12
Esquema 3. Obtención de EPC	14
Esquema 4. Primer ejemplo de reacción organocatalítica enantioselectiva (Marckwald). ²⁴	18
Esquema 5. Condensación aldólica intramolecular catalizada por la L-prolina (Hajos, Parrish, Eder, Wiechert, Sauer) ⁶⁵⁻⁶⁶	19
Esquema 6. Reacción aldólica intermolecular catalizada por L-prolina (Barbas III y List) ⁶⁷	19
Esquema 7. Síntesis de amino perfluoroalcanosulfonamidas 16a-d. ⁷³	22
Esquema 8 Organocatalizadores quirales.....	24
Esquema 9. Reacción enantio selectiva de Friedel-Crafts de indoles con iminas. ⁷⁶	26
Esquema 10. α -aminación enantioselectiva de compuestos 1,3-Dicarbonílicos. ⁷⁹	27
Esquema 11. Adición de Michael asimétrica ⁸²	29
Esquema 12. Ciclación de 3-hidroxioindoles/3-aminooindoles con α,β -fosfonatos de acilo insaturados catalizada por derivados de escuaramida ⁸³	30
Esquema 13 Diagrama general de síntesis para la obtención de catalizadores 2 y 3	34
Esquema 14 Síntesis de (S)-N-ter-butoxicarbonil-2-(4-toluensulfonylmetil)pirrolidina (47).....	35
Esquema 15 Síntesis de (S)-N-ter-butoxicarbonil-2-[(p-toliltio)metil]pirrolidina (48)	36
Esquema 16 Desprotección de (S)-2-[(p-toliltio)metil]pirrolidina (2).....	37
Esquema 17 Oxidación de (2S)-tert-butil 2-[(p-tolilsulfinil)metil]pirrolidina-1-carboxilato (49)	38
Esquema 18 desprotección del grupo amino en la estructura del catalizador tipo sulfóxido (3).....	39
Esquema 19 Esquema general de la síntesis catalizador derivado de escuaramida	40
Esquema 20 Síntesis del intermediario de reacción de escuaramida.	41
Esquema 21 Síntesis de escuaramida en <i>one pot</i>	41
Esquema 22 Diagrama general de síntesis para la obtención de catalizadores 2 y 3.	42
Esquema 23 síntesis del compuesto 47	43
Esquema 24 Síntesis de tert-butil (S)-2-[(feniltio)metil]pirrolidina-1-carboxilato reportado por Kamal Nain Singh y colaboradores en 2013 ⁹⁰	45
Esquema 25 Síntesis de (S)-N-ter-butoxicarbonil-2-(4-toluensulfonylmetil) pirrolidina, 48.	46
Esquema 26. Desprotección de la amina del compuesto 2	51
Esquema 27 Síntesis de (2S)-tert-butil 2-[(p-tolilsulfinil)metil]pirrolidina-1-carboxilato (49)	54
Esquema 28 Síntesis de organocatalizador (3).....	57
Esquema 29 Esquema general de síntesis para la Escuaramida 4.....	59
Esquema 30 Reacciones propuestas para el catalizador 2.	63
Esquema 31 Reacciones propuestas para el catalizador 3.	63
Esquema 32 Reacciones propuestas para el catalizador 4.	63



Índice de Figuras

Figura 1. Clasificación de los organocatalizadores de acuerdo a su modo de activación. ⁶⁹⁻⁷¹	20
Figura 2. Equilibrio <i>cis-trans</i> del compuesto 47.....	45
Figura 3. Simulación en 3D del compuesto en <i>cis</i> , a temperatura ambiente. 48.....	48
Figura 4. Simulación en 3D del compuesto en <i>trans</i> a temperatura ambiente. 48.....	48
Figura 5. Comparación de los espectros de RMN-1H del compuesto 48. RMN-1H a temperatura ambiente (rojo) y a 100°C (verde).....	50

Índice de Tablas

Tabla 1. Reacción aldólica de los aldehídos 18 y 19 catalizada por perfluoroalcanosulfonamidas 17a -17d.....	23
Tabla 2 screening del catalizador y optimización de las condiciones de reacción.	24
Tabla 3. Reacción de Friedel-Crafts enantioselectiva catalizada por escuaramida de indoles con N-tosil iminas.....	26
Tabla 4 Alcance del sustrato 32.....	27
Tabla 5 Screening del catalizador y carga catalítica para la adición de Michael de 37 a 38. ^a	29
Tabla 6 condiciones de optimización.....	30
Tabla 7 Asignación de señales del espectro de RMN de ¹ H compuesto 47.....	70
Tabla 8 Asignación de señales del espectro de RMN de ¹ H compuesto 48.....	71
Tabla 9 Asignación de señales del espectro de RMN de ¹³ C compuesto 48.....	72
Tabla 10 Asignación de señales del espectro de RMN de ¹ H compuesto 2.....	73
Tabla 11 Asignación de señales del espectro de RMN de ¹³ C compuesto 2.....	74
Tabla 12 Asignación de señales del espectro de RMN de ¹ H compuesto 49.....	75
Tabla 13 Asignación de señales del espectro de RMN de ¹³ C compuesto 49.....	76
Tabla 14 Asignación de señales en el espectro de RMN de ¹ H compuesto 3.....	77
Tabla 15 Asignación de señales del espectro de En el espectro de RMN de ¹ H compuesto 4.....	78
Tabla 16 Asignación de señales del espectro de RMN de ¹³ C compuesto 4.....	79

Índice de espectros.

Espectro 1 RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) del compuesto 47.....	44
Espectro 2 RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) del compuesto 49, a temperatura ambiente (23°C).....	47
Espectro 3 RMN de ¹ H (300 MHz, (CCl ₂ D) ₂ , 100°C) del compuesto 48.	49
Espectro 4 RMN de ¹³ C (75 MHz, (CCl ₂ D) ₂ , 100°C) del compuesto 48.	51
Espectro 5 RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) del compuesto 2.	52



Espectro 6 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) del compuesto 2.	53
Espectro 7 RMN de ^1H (300 MHz, $(\text{CCl}_2\text{D})_2$, 100°C) de la mezcla diastereoisomérica 49..	55
Espectro 8 RMN de ^{13}C (75 MHz, $(\text{CCl}_2\text{D})_2$, 100°C) de la Mezcla diastereoisométrica 49..	56
Espectro 9 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) del compuesto 3.	58
Espectro 10 RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) del compuesto 4.....	60
Espectro 11 RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) del compuesto 4.....	61

Índice de Cuadros

Cuadro 1	28
Cuadro 2	28



Símbolos y abreviaturas.

*

Ac

ac.

AcOH

AL

Alq

aprox.

aq.

Ar

Arg

B

Bn

Boc

Bz

Cat.

Cbz

cHex

Cols.

Conv.

d6-DMSO

DIPEA

DMAP

DME

DMF

DMSO

dr

E

ee

EPC

1

Quiral / Centro de asimetría

Acetilo

Ácido

Ácido acético

Ácido de Lewis

Alquilo

Aproximadamente

Disolución acuosa

Arilo / Aromático

Arginina

Base

Bencilo

tert-Butoxicarbonilo

Benzoílo

Catalizador

Benciloxicarbonilo

Ciclohexilo

Colaboradores

Conversión

DMSO Sulfóxido de dimetilo deuterado

Diisopropiletilamina

4-(N,N-Dimetilamino)piridina

Dimetoxietano

N,N-Dimetilformamida

Sulfóxido de dimetilo

Relación diastereomérica

Electrófilo

Exceso enantiomérico

Compuestos enantioméricamente puros



eq.	Equivalente químico
Fig.	Figura
GP	Grupo protector
HA	Ácido de Brønsted
Hep	Heptilo (lineal)
His	Histidina
HOMO	Orbital molecular ocupado de mayor energía
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución
HSQC	Técnica de RMN (Heteronuclear Single Quantum Correlation)
KHMDS	Bis(trimetilsilil)amiduro de potasio
LDA	Diisopropilamiduro de litio
LUMO	Orbital molecular no ocupado de menor energía
Lys	Lisina
M	Metal / Pico molecular (en HRMS)
May	Mayoritario
MCPBA	Ácido 3-cloroperoxibenzoico
min.	Minoritario
Ms	Mesilo (metilsulfonyl)
MS	Espectrometría de Masas
MTBD	7-Metil-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno
n.d.	No determinado
Nf	Naftilo
NOE	Efecto Nuclear Overhauser
NOESY	Técnica de RMN (Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy)
n-Pn	Pentilo (lineal)
Nu	Nucleófilo
Oct	Octilo (lineal)
P	Producto
p.f.	Punto de fusión



Ph	Fenilo
PTC	¹ Catálisis por transferencia de fase
<i>p</i> -Tol	<i>para</i> -Tolilo
Py	Piridilo
R	Radical (grupo)
Rac	Racémico
Rdto.	Rendimiento químico
Ref	Referencia
RMN	Resonancia magnética nuclear
T	Temperatura
t	Tiempo
Tr	Tiempo de retención (en HPLC)
t.a.	Temperatura ambiente
TADDOL	(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-4,5-Bis(difenilhidroximetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano
TBAI	Yoduro de tetrabutilamonio
TBD	1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno
TBDPS	<i>tert</i> -Butildifenilsililo
TBS	<i>tert</i> -Butildimetilsililo
Tf	Trifluorometanosulfonilo
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía en capa fina
TM	Tamiz molecular
TMS	Trimetilsililo
Tos	Tosilo (4-toluensulfonilo)
Vol.	Volumen
X	Grupo o átomo electrón atrayente
Y	Grupo o átomo electrón atrayente



Resumen

Esta tesis está enfocada en el área de la organocatálisis asimétrica, se describe la síntesis de 3 organocatalizadores con diferentes modos de activación. Se presenta la síntesis de organocatalizadores derivados de la L-prolina **2-3**, este tipo de moléculas son reconocidos por catalizar vía una activación del tipo enamina. En los compuestos obtenidos se incorporó la función tipo tioéster y sulfóxido respectivamente y fueron obtenidos con rendimientos globales de buenos a moderados. Durante el proceso de síntesis se realizó un estudio espectroscópico por RMN a diferentes temperaturas, lo que permitió elucidar las estructuras propuestas de manera inequívoca.

Así mismo, se presenta la síntesis y caracterización de un organocatalizador del tipo escuaramida bifuncional **4**, el cual fue sintetizado en proceso "one pot" con 80% de rendimiento. Este tipo de compuestos se caracterizan por una activación por puente de hidrógeno.

Abstract

This thesis focuses on the area of asymmetric organocatalysis, which describes the synthesis of 3 organocatalysts with different modes of activation. We present the synthesis of organocatalysts derived from (L) -proline **2-3**, these types of molecules are recognized to catalyze via an enamine type activation. In the obtained compounds, the thioester and sulphoxide function were incorporated respectively and obtained with good to moderate overall yields. During the synthesis process a NMR spectroscopic study was carried out at different temperatures, which allowed to elucidate the structures proposed unequivocally.

Also, the synthesis and characterization of an organocatalyst of the bifunctional scuaramid type is presented. **4**. This type of compounds is characterized by a hydrogen bridge activation and was synthesized in "one pot" process with 80% yield.



Luke u yiré ni patan

Jimba tesis da u yik'e k'ajalin tuba ni organocatalisis asimétrica, tama u yire uxp'e ni organocatalizadob t'o kachikamba u activación. A ki tisen i a kire' ke' ni organocatalizadob bajka a chi'mki tan ni L-prolina 2-3, jimba moleculajob da u chenob cataliza tan unp'e activación ka' enamina. Jimba compuesto jinda a uti incorpora u función ka' tioester i sulfoxido, a uti obtene u rendimiento global i a ti'ki uts i a natinxupi. Bajka a uti ni u procesu a chinki t'o espectroscopico t'o RMN i kachikmba u tiwile, i jinda mach a tuts'i uts ni u estructura.

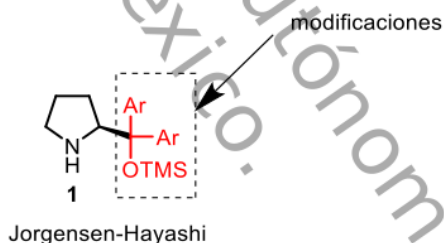
Kaini chí a i'ki ni u caracterización ta ni organocatalizador ka' escuaramida bifuncional **4**, i jin a uti u procesu "one pot" i uchi rendi 80%. Jimba compuesto u chomba caracteriza t'o u activación ka' puente ta hidrogeno.



1.- Introducción

Los compuestos derivados de L- prolina y los tipo escuaramida son muy importantes desde el punto de vista de la organocatálisis asimétrica, ya que estos tipos de organocatalizadores presentan buenas actividades organocatalíticas.¹⁻² La organocatálisis en estos tiempos ha sido de gran importancia en la Química Verde o Sustentable³⁻⁴ ya que los sitios activos de los organocatalizadores no son metales.⁵ Además, la organocatálisis despertó el interés de nuestro grupo de investigación debido a las grandes aportaciones que esta nueva área ha dado a la síntesis asimétrica desde su aparición en el año 2000.⁵⁻⁶

Por otra parte, la mayoría de las modificaciones en los catalizadores de tipo prolina están basadas en los catalizadores de tipo Jørgensen-Hayashi **1** los cuales son siliolprolinoléteres con diferentes sustituciones como se observa en el esquema **1**.^{5, 7}



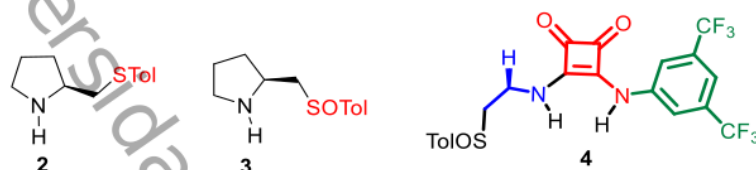
Esquema 1. Catalizador Jørgensen-Hayashi^{5, 7}

El propósito de esta tesis es desarrollar catalizadores más eficientes que promuevan la inducción asimétrica mediante inducción de tipo enamina, por ejemplo, en la α -alquilación a carbonilos. Para favorecer la interacción entre el organocatalizador y el sustrato, se propone la incorporación de átomos de azufre en la cadena alfa al grupo amino. Esquema 2.

Cabe mencionar que se busca disminuir la carga catalítica, ya que para la organocatálisis es muy importante utilizar el mínimo de carga catalítica para cada



reacción y tener así mejores rendimientos y reacciones más eficientes. Por ello en este trabajo se presenta la síntesis de los catalizadores que se muestra en el siguiente esquema 2.



Esquema 2. Catalizadores derivados de prolinol y escuaramida

En este trabajo de investigación, se sintetizaron los organocatalizadores **2**, **3** y **4**, los cuales se muestran en el esquema 2, estos compuestos fueron obtenidos con rendimientos mayores al 80%. Se probó, además, que las rutas de síntesis propuestas para la obtención de los catalizadores deseados fueran equiparable con las reportadas en la bibliografía.² Cabe mencionar que para llegar a estos compuestos su síntesis es rápida, sencilla y reproducible, ya que no se requieren de condiciones especiales.

Se cree que los organocatalizadores **2** y **3** tendrán mejor estereoselectividad en las reacciones de aldehídos y cetonas, esto por los grupos sulfoxidos y sulfonas que permite la interacción electrostática con el ion iminio. Por otro lado, en el caso del catalizador de tipo escuaramida **4**, tendrá mejor electro atracción en los nucleófilos y electrófilos, de esta manera se espera que induzcan mejor la estereoselectividad.



2.- Marco teórico

La quiralidad es una de las características universales de la materia.⁸ A nivel molecular, esta propiedad entendida como la no superponibilidad entre una entidad química y su imagen especular, juega un papel importante en la ciencia.⁹⁻¹⁰ Los seres vivos están compuestos por moléculas quirales como las proteínas, los ácidos nucleicos o los hidratos de carbono, y las funciones biológicas, de las que depende el curso de la vida, se basan en el reconocimiento preciso entre estas moléculas.⁸⁻¹⁰

Es destacable el hecho de que los principios activos que se extraen de fuentes naturales suelen contener una única forma estereoisomérica. En contraposición, los procesos de síntesis convencional desarrollados por los químicos suelen conducir a mezclas racémicas y en algunas ocasiones con consecuencias fatales.¹¹ Por lo tanto se sabe, que durante los últimos años la demanda de compuestos estereoisoméricamente puros por parte de diversas industrias como la agroquímica, la ciencia de materiales o la farmacéutica haya crecido extraordinariamente¹²⁻¹⁵ y como consecuencia el desarrollo de procedimientos para su preparación haya cobrado gran importancia práctica.

En el siguiente apartado, se explican las diferentes metodologías establecidas para la síntesis, separación y purificación de los compuestos enantioméricamente puros, haciendo énfasis principalmente en la organocatálisis asimétrica.

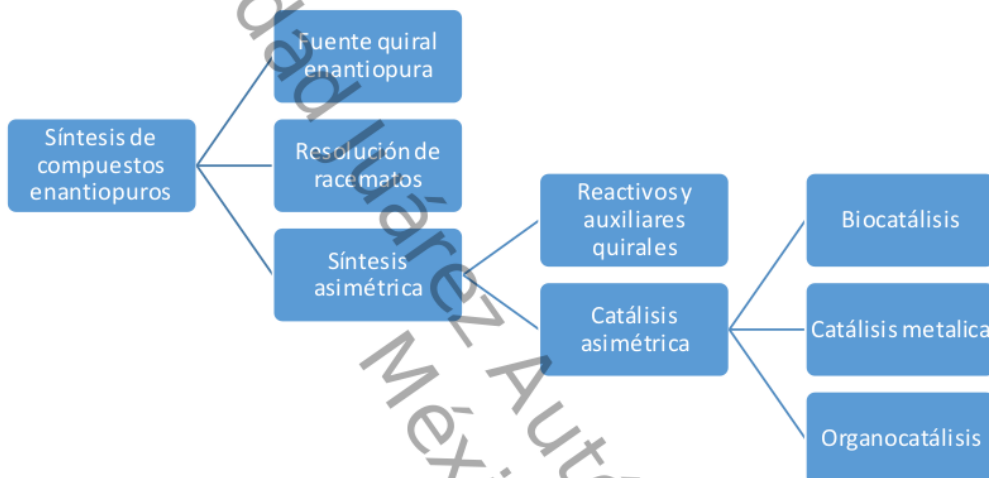
2.1.- Obtención de compuestos enantioméricamente puros (EPC).

Durante años los productos naturales han sido ampliamente utilizados para la obtención de EPC, desafortunadamente las fuentes naturales no son lo suficientemente abundantes y los productos naturales no poseen la diversidad estructural necesaria para dar respuesta al número de EPC demandados.^{16,12} Además, el número de etapas sintéticas que con frecuencia implica la síntesis del producto deseado a partir de las fuentes naturales es excesivamente elevado. No



obstante, muchos compuestos biológicamente activos que se requieren en gran escala, se obtienen de fuentes naturales en la actualidad.¹⁶

La ardua búsqueda de procedimientos para la obtención de EPC ha conducido a diversas estrategias útiles de síntesis o de resolución, que de forma general y breve se presenta en el Esquema 3.¹⁷⁻¹⁹



Esquema 3. Obtención de EPC

Una primera estrategia consiste en la transformación de productos naturales enantioméricamente puros (*Chiral Pool*) a los EPC con la configuración requerida.

La separación y purificación de EPC (resolución) es particularmente difícil de realizar, aunque se conocen diferentes métodos para hacerlo. Cuando se resuelve una mezcla racémica, se puede llegar a obtener hasta un 50% del producto deseado, en el mejor de los casos, aunque esta limitación puede superarse utilizando la resolución cinética-dinámica.²⁰⁻²¹ La cromatografía en columna con fase estacionaria quiral es una técnica moderna de separación, que se basa en los diferentes tiempos de retención que en ella presenta cada uno de los enantiómeros. Una ventaja de este procedimiento es que no se necesita llevar a cabo la transformación química de los productos componentes de la mezcla racémica.



La síntesis asimétrica consiste en la transformación de un sustrato aquiral en un producto quiral, con la consiguiente generación de uno o más centros estereogénicos con quiralidad definida. Es decir, se generan mezclas enantio y/o diastereoméricamente puras o enriquecidas. Si se tiene en cuenta que durante la generación de un nuevo centro estereogénico, los estados de transición que conducen a las dos posibles configuraciones de dicho centro difieren muy poco en energía, se debe considerar entonces que el objetivo que persigue la síntesis asimétrica no es trivial.²²⁻²³

Dentro de los métodos de síntesis asimétrica se pueden distinguir los basados en el empleo de agentes quirales (reactivos o auxiliares), y los basados en catalizadores quirales. El primero implica tres etapas o reacciones independientes y sucesivas: la unión covalente del auxiliar quiral al sustrato aquiral, la formación del nuevo centro estereogénico y la escisión del enlace auxiliar quiral-producto.²⁴⁻²⁶

En la catálisis asimétrica una cantidad subestequiométrica de una molécula enantiopura es capaz de producir una cantidad estequiométrica de producto enantioenriquecido, en un proceso conocido como amplificación de la quiralidad.²⁷⁻

²⁸ Esta característica hace que la catálisis asimétrica sea la estrategia más atractiva y eficaz en términos de economía atómica.²⁹ Esta razón es probablemente la que ha llevado a la naturaleza, tras millones de años de evolución, al diseño de todo un arsenal de enzimas (biocatálisis).³⁰⁻³⁶

Los trabajos de Sharpless,³⁷ Knowles³⁸⁻³⁹ y Noyori⁴⁰⁻⁴¹ (premios Nobel de Química 2001) acerca de reacciones de reducción y oxidación de dobles enlaces utilizando complejos organometálicos, han contribuido decisivamente a la comprensión de los procesos catalíticos y su aplicación en la síntesis enantioselectiva de moléculas quirales (catálisis metálica).⁴²⁻⁵⁰

Los métodos catalíticos y asimétricos en procesos de formación de enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo no se han desarrollado a la misma velocidad. La catálisis metálica y con ácidos de Lewis ha constituido el principal motor de avance en la catálisis, sin embargo, actualmente está siendo eficazmente



complementada, en ocasiones, superada por la organocatálisis, esto es, la catálisis efectuada por moléculas orgánicas.

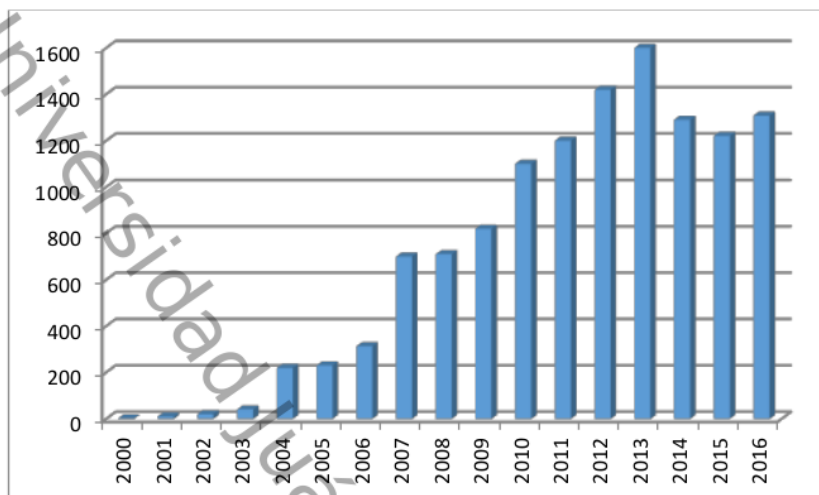
En el siguiente apartado se detallarán los antecedentes que han sido de gran importancia para el desarrollo del presente trabajo, así como las diferentes reacciones que han dado pauta a la síntesis asimétrica.

2.2.- Organocatálisis: Origen e Importancia.

² En el año 2000 David W. C. MacMillan definió la organocatálisis como la utilización de moléculas orgánicas de bajo peso molecular como catalizadores en reacciones orgánicas.^{6, 51} El término organocatálisis hace referencia a la aceleración de una reacción química usando cantidades subestequiométricas de una molécula orgánica de peso molecular relativamente bajo que no contenga átomos metálicos.⁵²

Por extensión, organocatálisis asimétrica se reservaría a los procesos conducentes a compuestos enantioméricamente enriquecidos por acción de un organocatalizador quiral.^{27, 51, 53-58}

Desde sus inicios hasta la actualidad la organocatálisis ha sido de gran interés en la comunidad científica ya que se han publicado numerosos artículos sobre este campo, que va desde unos cuantos artículos en el 2000 hasta más de mil anualmente como se observa en la siguiente gráfica.

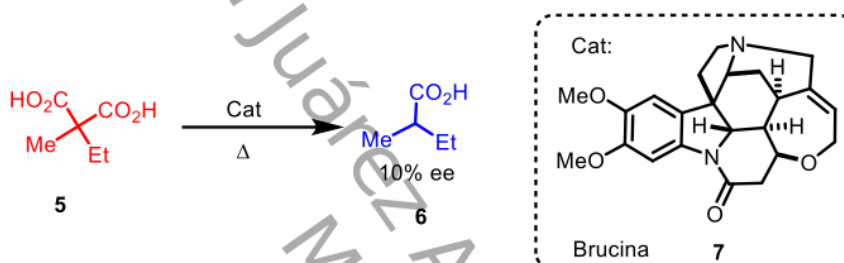


Grafica 1. Publicaciones registradas por año de la organocatalisis asimetrica.⁵⁹

La organocatálisis presenta una serie de ventajas frente a las otras dos aproximaciones, que han influido en el rápido crecimiento y aceptación de la misma. En general, los organocatalizadores no son tóxicos, un gran número de ellos son comerciales (Aldrich tiene más de 200 organocatalizadores comerciales),⁶⁰ y además, son baratos o fácilmente sintetizables. También son estables al aire y a la humedad, por lo que las reacciones no requieren condiciones inertes ni disolventes secos. La manipulación de las reacciones es muy sencilla y no necesita equipamientos costosos ni sofisticados, ni la utilización de una cámara seca o línea de vacío. Normalmente, las reacciones se llevan a cabo en concentraciones elevadas o sin disolvente, lo que minimiza el gasto de disolvente y la formación de residuos adicionales. Estas moléculas pueden ser inmovilizadas sobre un soporte sólido y ser reutilizadas² más fácilmente que los análogos organometálicos/bioorgánicos. Todos estos aspectos característicos de la organocatálisis hacen que este tipo de química sea muy atractiva, tanto desde el punto de vista de investigación como a nivel formativo.⁶¹

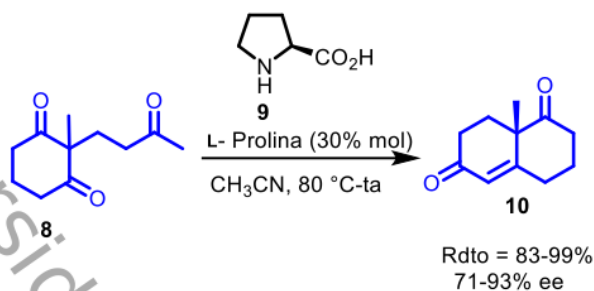


La organocatálisis asimétrica es una de las estrategias más novedosas y versátiles para la preparación de EPC. Sin embargo, y a pesar de que se conocen ejemplos puntuales de reacciones asimétricas catalizadas por moléculas orgánicas quirales de peso molecular relativamente bajo desde hace 100 años,⁶² el primer ejemplo de transformación enantioselectiva y organocatalítica se atribuye a W. Marckwald, quien en el año 1904 describió la descarboxilación de un derivado del ácido malónico en presencia de brucina para dar ácido 2-metilbutírico con un 10% de exceso enantiomérico. Esquema 4.⁶³



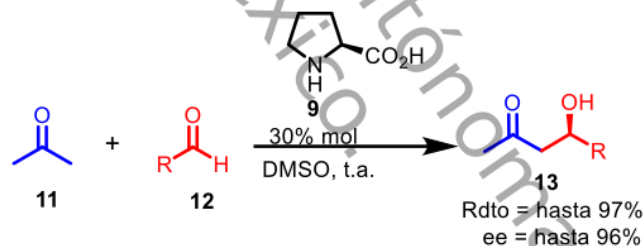
Esquema 4. Primer ejemplo de reacción organocatalítica enantioselectiva (Marckwald).²⁴

Fue hasta las décadas de los 70's y 80's cuando se logró obtener niveles de enantioselectividad cercanos al 100%. Un ejemplo representativo es la reacción catalizada por el aminoácido natural L-prolina por los grupos de Hajos y Parrish,⁶⁴⁻⁶⁵ en 1971 dos empresas farmacéuticas (Hofmann-La Roche y Schering AG) describieron independientemente una reacción aldólica intramolecular empleando cantidades catalíticas de L-Prolina 9 en la cual obtuvieron una importante cetona 10, intermedia en la síntesis de esteroides, siendo la primera reacción de aminocatálisis asimétrica, y es conocida como la reacción de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert. Esquema 5.⁶⁵⁻⁶⁶



Esquema 5. Condensación aldólica intramolecular catalizada por la L-prolina (Hajos, Parrish, Eder, Wiechert, Sauer)⁶⁵⁻⁶⁶

En el 2000, el grupo de Barbas III y List describió la reacción aldólica intermolecular catalizada por la L-prolina, lo que supuso uno de los impulsos más significativos en el área, la L-Prolina **9** en cantidades subestequiométricas era capaz de catalizar la reacción aldólica enantioselectiva directa entre una cetona no modificada tal como la acetona **11** y diferentes aldehídos **12**. Esquema 6.⁶⁷



Esquema 6. Reacción aldólica intermolecular catalizada por L-prolina (Barbas III y List)⁶⁷.

Existen una variedad de organocatalizadores conocidos de los cuales se conocía muy poco y no fue hasta el 2004 donde Dalco⁵² y colaboradores se interesa en los diferentes tipos de organocatalizadores y con ello realiza un análisis de acuerdo con su modo de activación así como se verá en el siguiente capítulo.



2.3.- Tipos de Organocatalizadores y su clasificación.

Dalko y Moisan establecieron una clasificación para organocatalizadores de acuerdo a su mecanismo de acción o de interacción con el sustrato: covalente y no covalente. Figura 1.^{52, 68}

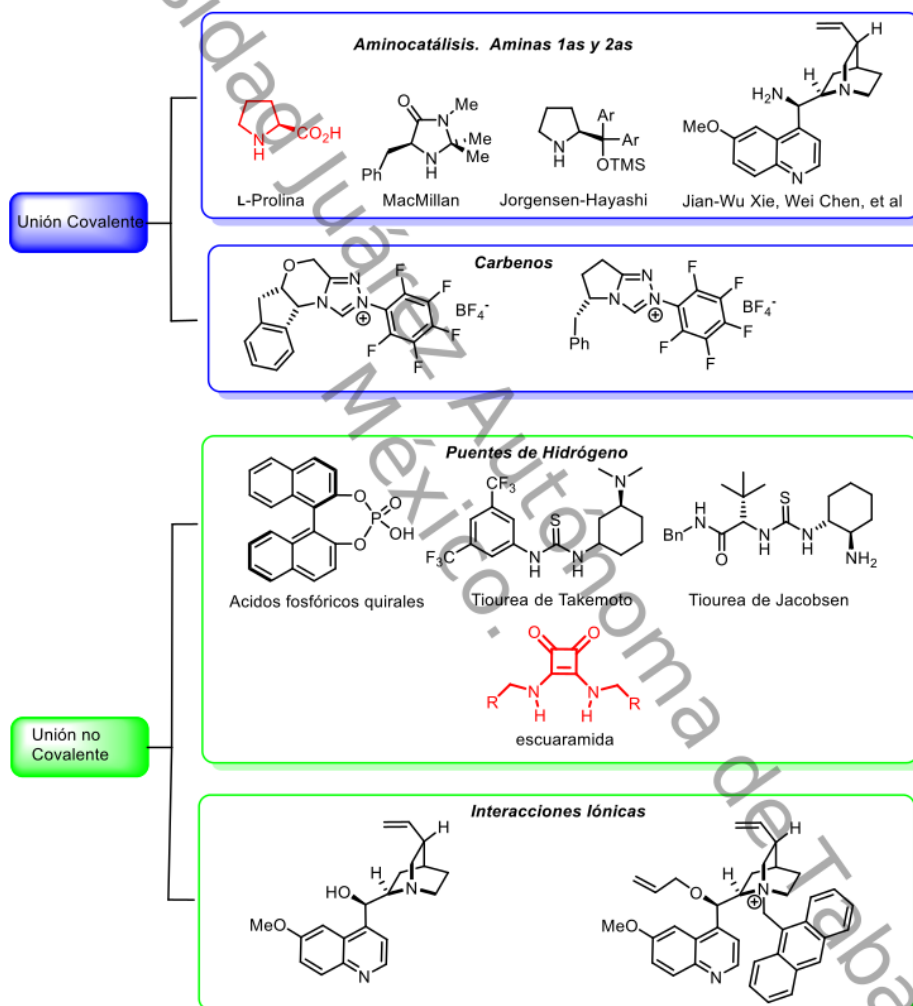


Figura 1. Clasificación de los organocatalizadores de acuerdo a su modo de activación.⁶⁹⁻



Como se puede observar en la Figura 1, los organocatalizadores que llevan a cabo la activación de la reacción mediante formación de uniones o enlaces covalentes con uno de los sustratos, son tipo aminas, o carbenos.⁷² Mientras que los que no forman uniones covalentes con el sustrato y la activación se produce mediante interacciones más débiles, son tipo tioureas o los ácidos fosfóricos quirales que actúan mediante formación de puentes de hidrógeno con los sustratos; o los alcaloides derivados de la quinina, también son usados como catalizadores de transferencia de fase, que actúan por interacciones iónicas.^{58, 72}

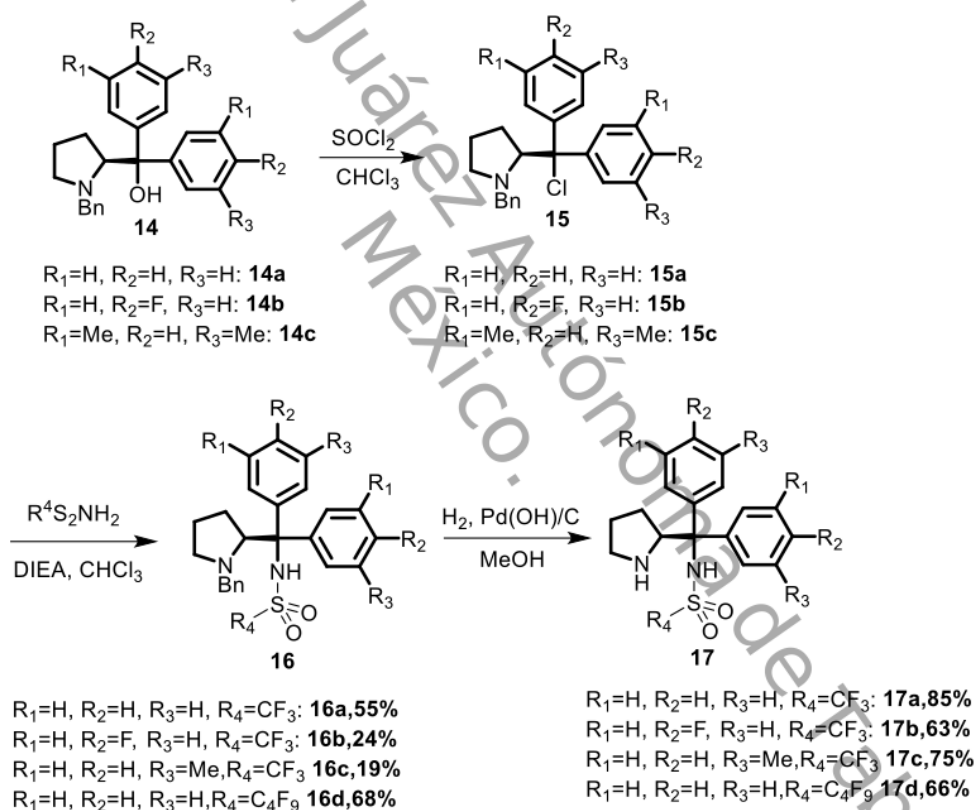
Como se puede observar, los organocatalizadores se dividen por el tipo de interacción que tiene con el sustrato en covalente y no covalente, de ahí el interés de sintetizar organocatalizadores de ambos tipos. En este trabajo, como ya se mencionó anteriormente se presenta la síntesis de derivados de L-prolina, los cuales se espera que tengan una interacción del tipo covalente; paralelamente se sintetizó un catalizador del tipo escuaramida, para promover una activación no covalente del tipo bifuncional ácido base. En el siguiente capítulo se detallan los antecedentes más representativos de la síntesis y aplicación de los catalizadores antes mencionados.



3.- Antecedentes

3.1.- Catalizadores derivados de L-prolina

En 2017 Lutete L. M. Ikemoto T. y colaboradores desarrollaron una serie de catalizadores tipo sulfonamidas basados en los catalizadores de tipo Jørgensen-Hayashi, la síntesis de los catalizadores reportados se muestra en el siguiente esquema. Esquema 7.⁷³



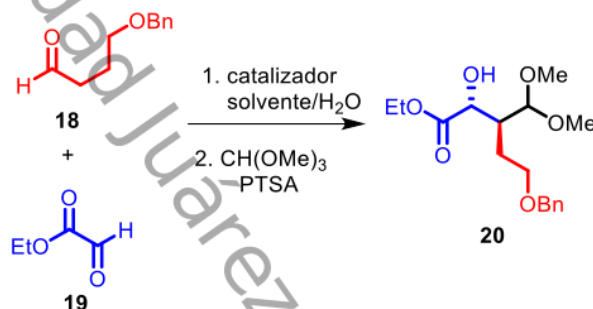
Esquema 7. Síntesis de amino perfluoroalcanosulfonamidas **16a-d**.⁷³

También, reportaron la evaluación de los catalizadores obtenidos en una reacción de condensación aldólica entre los aldehídos **18** y **19**. Los catalizadores activan al



aceptor aldólico lo que incrementa la diastereoselectividad en el proceso, reportando excesos enantioméricos en su mayoría superiores al 99% así como una alta diastereoselectividad. Tabla 1.

Tabla 1. Reacción aldólica de los aldehídos **18** y **19** catalizada por perfluoroalcanosulfonamidas **17a** -**17d**.



Cat.	Solvente	Rend. (%) ^b	Anti:syn	ee (%)
9	MCN	83 ^c	90:10	97
17a	MCN	87 ^c	98:2	98
17a	DMF	78	98:2	99
17a	NMP	83 ^c	>99:1	>99
17a	MeOH	68	90:10	76
17a	Tolueno	75	95:5	97
17a	CHCl ₃	79	94:6	96
17a	THF	84	97:3	96
17b	NMP	83	>99:1	>99
17c	NMP	85	>99:1	>99
17d	NMP	87 ^c	>99:1	>99

^a Condiciones de reacción: 1) aldehído **18** (2mmol), aldehído **19** (3mmol), solvente (2mL), H₂O (2mmol), PTSA (0.2 mmol), rt. ^b a menos que se indique lo contrario, los rendimientos se determinaron utilizando bifenilo, como patrón interno, ^c rendimiento aislado.

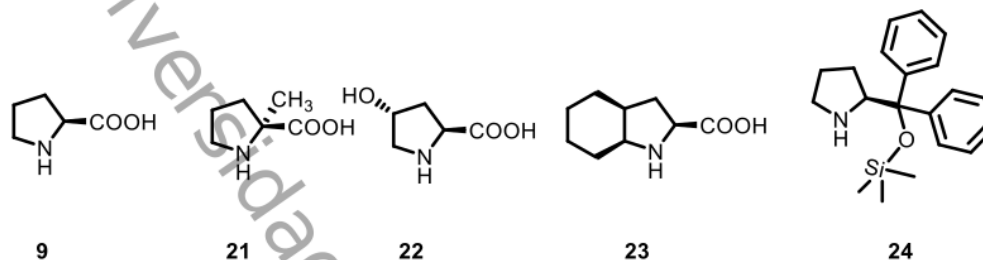
La eficiencia de estos organocatalizadores ha despertado el interés de nuestro grupo de trabajo, ya que hemos observado buenos resultados en cada una de las reacciones con derivados de prolinotiol.

En el 2017 Ajay R. y colaboradores llevaron a cabo la síntesis de dihidropiranos tetra sustituidos utilizando la condensación de Knoevenagel / adición de Michael y



Síntesis de los Organocatalizadores (S)-2-[(p-toliltio)metil]pirrolidina, (2S)-2-[(p-tolilsulfinil)metil]pirrolidina y 3-[(3,5-bis(trifluorometilfenil)amino)-4-[2-(p-tolilsulfiniletil)amino]ciclobut-3-en-1,2-diona.

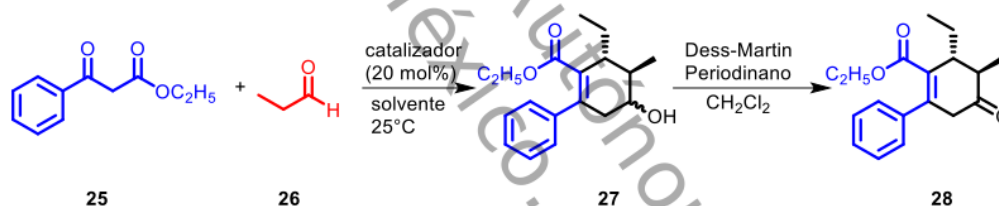
hemiacetización con buenos rendimientos y excelentes enantioselectividades, utilizando varios catalizadores derivados de la L-prolina. Esquema 8



Esquema 8 Organocatalizadores quirales.

Con el catalizador **24** reportan los mayores excesos enantio y diastereoisoméricos pero bajos rendimientos de conversión, como se muestra en la Tabla 2.⁷⁴

Tabla 2 screening del catalizador y optimización de las condiciones de reacción.



Cat.	Solvente	t/h	Rend. (%) ^b	Rend. (%) ^c	ee (%) ^d	dr ^e
			44	45	95	45
9	DMSO	5	80	82	10	95:5
21	DMSO	8	68	84	34	92:8
22	DMSO	10	65	80	38	93:7
23	DMSO	18	79	86	6	90:10
24	DMSO	48	Trazas	-	-	97:3
24	CH ₂ Cl ₂	42	Trazas	-	-	>99:1
24	EtOH	48	30	78	62	94:6
24	CH ₃ CN	50	45	81	91	95:5

^a condición de reacción: 42 (2.60 mmol), 43 (7.80 mmol) y catalizador (0.52 mmol).

^b rendimiento aislado de 44.

^c rendimiento aislado de 45.

^d Determinado por HPLC quiral.

^e Determinado por ¹H NMR y HPLC.



En el apartado siguiente se detallan los antecedentes más representativos de la síntesis y aplicación de los catalizadores de tipos escuaramidas las cuales son de gran importancia para el desarrollo de este trabajo de investigación.

3.2.- Catalizadores tipo escuaramida

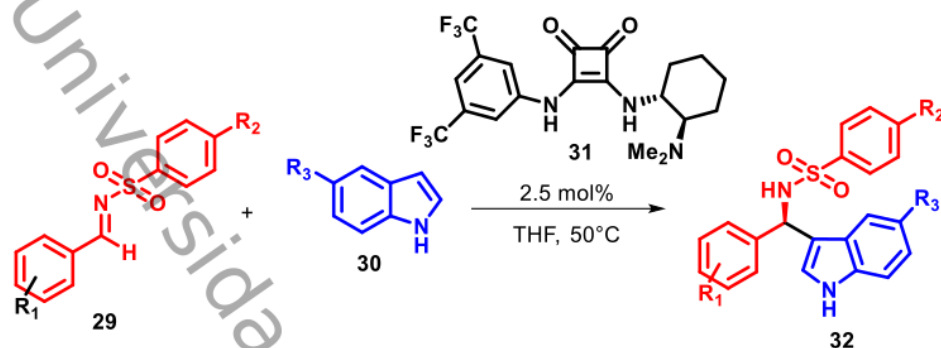
Un aspecto a considerar en el diseño de nuevos orgnocatalizadores es el tipo de interacción entre este y el sustrato, actualmente la activación mediante puentes de hidrógeno ha despertado el interés de diversos grupos de investigación. La activación no covalente es promovida por bases de Bronsted, dentro de los organocatalizadores que presentan este tipo de interacción se encuentran los de tipo escuaramida.^{1, 75}

En la década pasada ureas, tioureas, díoles y ácidos fosfóricos quirales dominaban el campo de la inducción mediante enlaces de hidrógeno,⁷⁶ sin embargo hoy en día una serie de catalizadores a base de escuaramida se han desarrollado y aplicado con éxito en varias reacciones asimétricas⁷⁶⁻⁷⁸ como: la reacción de Friedel-Crafts,⁷⁶ la α -aminación de compuestos 1,3-dicarbonilo⁷⁹ con nitro alquenos y la adición de Michael enantioselectiva.^{78, 80-81}

En 2010 Qian y colaboradores demostraron que las escuaramidas quirales son catalizadores altamente eficaces para la reacción enantioselectiva de Friedel-Crafts de indoles con iminas, Qian reportó excelentes rendimientos (75-96%) y buenos excesos enantioméricos (81-96%) como se muestra en el esquema 9 y la Tabla 3.⁷⁶

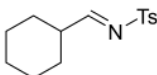


Síntesis de los Organocatalizadores (S)-2-[(p-toliltio)metil]pirrolidina, (2S)-2-[(p-tolilsulfinil)metil]pirrolidina y 3-[(3,5-bis(trifluorometilfenil)amino)-4-[2-(p-tolilsulfiniletil)amino]ciclobut-3-en-1,2-diona.



Esquema 9. Reacción enantio selectiva de Friedel-Crafts de indoles con iminas.⁷⁶

Tabla 3. Reacción de Friedel-Crafts enantioselectiva catalizada por escuaramida de indoles con *N*-tosil iminas

R ₁	R ₂	R ₃	t/h	Rend. (%) ^b	ee ^c
4-Cl	4-Me	H	24	94	95.5
2-Cl	4-Me	H	18	91	94
4-Br	4-Me	H	72	92	96
2-Br	4-Me	H	48	92	93
4-F	4-Me	H	72	90	92
4-H	4-Me	H	72	88	95
4-Me	4-Me	H	26	86	91
4-OMe	4-Me	H	48	89	93
4-isopropil	4-Me	H	72	87	94
4-H	4-Me	5-Me	72	92	91
4-H	4-Me	5-OMe	72	96	93
4-H	4-Cl	H	36	85	84
4-H	2Me	H	72	88	90
	2Me	H	92	75	81

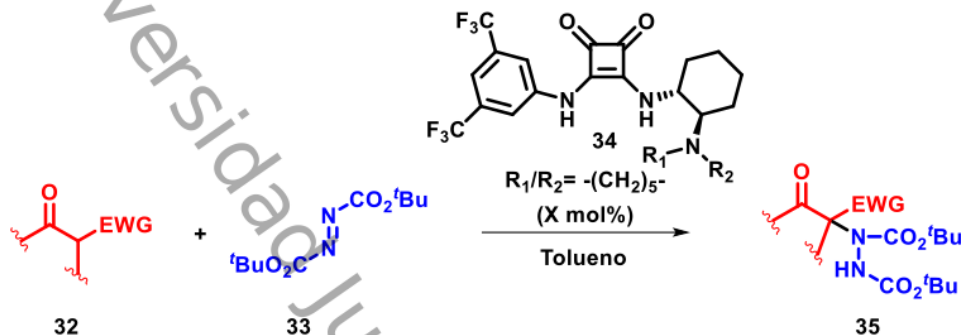
^a Condiciones de reacción: 2,5% moles de catalizador, 4 equiv. de imina, 1 M indol en THF a 50 °C. ^b Rendimiento aislado. ^c Determinado por análisis de HPLC quiral

Por otro lado, en ese mismo año Konishi y colaboradores llevaron a cabo la α -aminación enantioselectiva de compuestos 1,3-dicarbonílicos **32a-o**, ver Cuadro 1, para esta reacción utilizaron catalizadores del tipo escuaramida, reportan altos



Síntesis de los Organocatalizadores (S)-2-[(p-toliltio)metil]pirrolidina, (2S)-2-[(p-tolilsulfinil)metil]pirrolidina y 3-[(3,5-bis(trifluorometilfenil)amino)-4-[2-(p-tolilsulfiniletil)amino]ciclobut-3-en-1,2-diona.

rendimientos y alta enantioselectividad con baja carga de catalizador en condiciones suaves. Esquema 10 y Tabla 4.⁷⁹

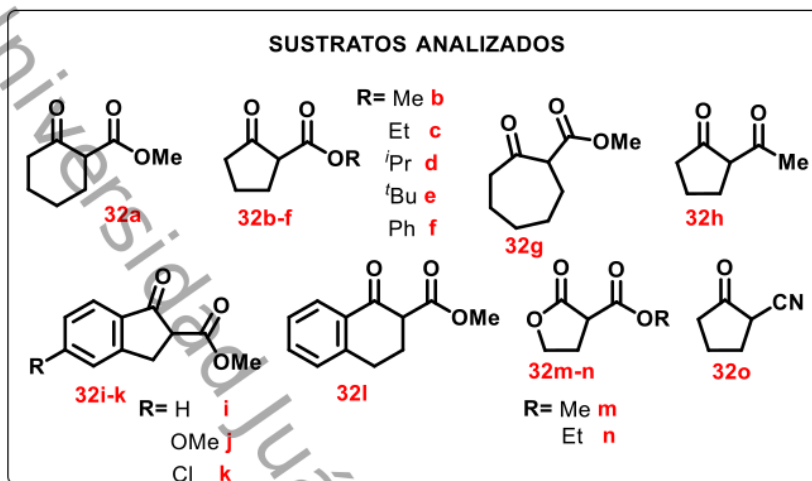


Esquema 10. α -aminación enantioselectiva de compuestos 1,3-Dicarbonílicos.⁷⁹

Tabla 4 Alcance del sustrato 32

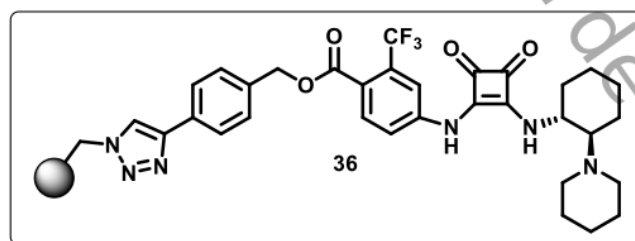
SUSTRATO	X (mol%)	Temp. °C	t/h	Rend. (%) ^b	ee (%) ^c
32a ^d	2	0	1	97	92
32a ^d	2	-20	2	97	95
32b	1	t.a.	0.5	97	96
32b	0.1	t.a.	20	98	95
32b	1	-20	1	99	98
32c	1	t.a.	1	96	96
32d	1	t.a.	2.5	95	96
32e	1	t.a.	17	Cuant.	94
32e	1	t.a.	4	95	93
32f	2	t.a.	23	92	95
32g	2	t.a.	6	96	94
32h ^d	2	-20	0.5	98	91
32i ^e	1	-40	0.5	Cuant.	88
32j ^e	1	-40	1	95	90
32k ^e	1	-40	2	97	88
32l	1	-20	28	Cuant.	90
32m ^e	1	0	0.5	90	98
32n	1	t.a.	3	93	95
32o	1	0	14	83	90

^a Condiciones de reacción: 0.1-2% mol de catalizador en 0,5 ml de tolueno. ^b Rendimiento aislado. ^c Determinado por análisis de HPLC quiral. ^d Se utilizó azodicarboxilato de dietilo. ^e Se utilizó tolueno (1,0 ml).



Cuadro 1

La adición de Michael asimétrica se ha convertido en una potente y eficiente herramienta para la formación de enlaces C-C en síntesis orgánica, en 2012 Kasaplar y colaboradores llevaron a cabo la reacción asimétrica de adición de Michael de compuestos 1,3-dicarbonílicos a β -nitroestirenos con buenos rendimientos y excelentes enantioselectividades, utilizando una escuaramida quiral inmovilizada covalentemente en una resina de poliestireno (tipo Merrifield), en el Cuadro 2 se muestra la estructura del catalizador **36**, con el que reportaron mejores excesos enantioméricos.⁸²

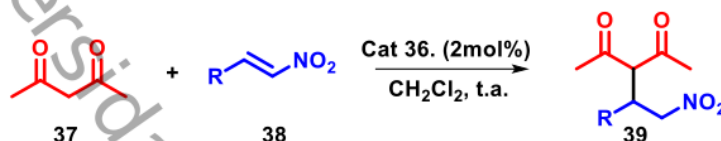


Cuadro 2



Posteriormente, se realizó la evaluación del alcance de la reacción con β -nitroestirenos diversamente sustituidos, tal como se presentan a continuación.

Tabla 5, Esquema 11.⁸²



Esquema 11. Adición de Michael asimétrica⁸²

Tabla 5 Screening del catalizador y carga catalítica para la adición de Michael de **37** a **38**.^a

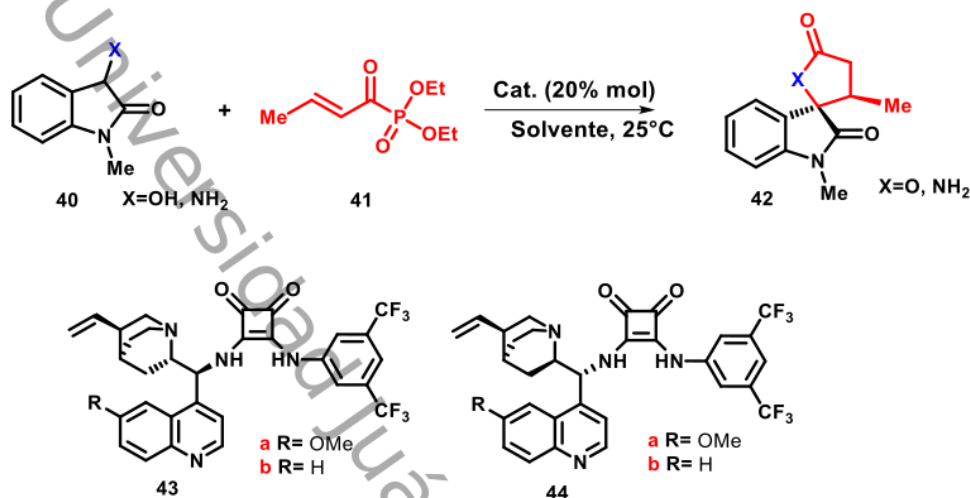
R	t/h	Rend. (%) ^b	ee ^c
C ₆ H ₅	8	88	95
4-MeC ₆ H ₄	13	87	94
4-OMeC ₆ H ₄	24	81	92
2-OMeC ₆ H ₄	13	91	93
4-BrC ₆ H ₄	13	87	92
2-BrC ₆ H ₄	24	85	87
2,4-diBrC ₆ H ₃	13	91	93
Furano	13	91	94

^aCondiciones de reacción: 0,4 mmol de 2,4-pentadiona, 0,2 mmol de nitroestireno sustituido, 2 mol% de catalizador en 0,6 ml de CH₂Cl₂. ^bRendimiento aislado. ^cEl ee se determinó por HPLC quiral.

En 2015 Chen y colaboradores desarrollaron una reacción altamente enantioselectiva de Michael/cascada ciclación de 3-hidroxioxindoles/3-aminooxindoles con α,β -fosfonatos de acilo insaturados catalizada por los derivados de escuaramida **43** y **44**. Esquema 12, desarrollando una amplia gama de compuestos espirocíclicos con rendimientos que van de moderados a excelentes y de buena a excelente diastereo- y enantioselectividad. Tabla 6.⁸³



Síntesis de los Organocatalizadores (S)-2-[(p-toliltio)metil]pirrolidina, (2S)-2-[(p-tolilsulfinil)metil]pirrolidina y 3-[(3,5-bis(trifluorometilfenil)amino)-4-[2-(p-tolilsulfiniletil)amino]ciclobut-3-en-1,2-diona.



Esquema 12. Ciclación de 3-hidroxindoles/3-aminooindoles con α,β -fosfonatos de acilo insaturados catalizada por derivados de escuaramida⁸³

Esto nos da pauta a seguir con el estudio tanto de las escuaramidas y los catalizadores derivados de L-prolina en la búsqueda de nuevas estructuras, que contribuyan a incrementar la diastereo y enantioselectividad en los procesos de síntesis de compuestos más complejos.

Tabla 6 condiciones de optimización

Cat.	Solvente	t/h	Rend. (%) ^b	dr ^c	ee (%) ^c
43a	DCM	9	53	>99:1	92 ^d
43b	DCM	9	46	99:1	93 ^d
44a	DCM	9	39	>99:1	94
44b	DCM	9	51	>99:1	94
44b	CHCl ₃	9	53	97:3	94
44b	DCE	9	55	>99:1	93
44b	Tolueno	6	38	94:6	85
44b	C ₆ H ₅ Cl	6	43	95:5	87
44b	3-HF	3	54	>99:1	94
44b	Et ₂ O	3	41	97:3	92
44b	CH ₃ CN	3	70	>99:1	94
44b	CH ₃ CN	27	81	99:1	94
44b	3-H ₃ CN	27	96	99:1	94

^aCondiciones de reacción: hidroxindoles/3-aminooindoles (0.1mmol), α,β -fosfonato (0.1 mmol) y 20% mol de catalizador (a-d) en 2,0 ml de disolvente.

^bRendimiento aislado. ^cDeterminado por HPLC quiral. ^dConfiguración Contraria.



En la actualidad el potencial de las escuaramidas ha despertado el interés de diversos grupos de investigación para explorar la aplicabilidad de las mismas en nuevas reacciones enantioselectivas, así pues la activación del electrófilo por enlace de hidrógeno se ha convertido en un enfoque poderoso en organocatálisis asimétrica.

Con base en estos antecedentes se propusieron los objetivos que se presentan en el siguiente capítulo.



4.- Objetivos

4.1.- Objetivo general

Sintetizar catalizadores de tipo pirrolidínico y escuaramida que contengan grupos funcionales tioéter y sulfóxido en su estructura con posible potencial para su aplicación en catálisis asimétrica.

4.2.- Objetivo particulares

Objetivo 1: Sintetizar los catalizadores (S)-2-[(p-toliltio)metil]pirrolidina **2** y (2S)-2-[(p-tolilsulfinil)metil]pirrolidina **3** a partir del prolinol correspondiente.

Objetivo 2: Sintetizar el catalizador 3-[(3,5-bis(trifluorometilfenil)amino)-4-[2-(p-tolilsulfiniletil)amino]ciclobut-3-en-1,2-diona **4**, a partir de una reacción concertada del 3,4-dimetoxiciclobut-3-en-1,2-diona con las animas correspondiente.

Objetivo 3: Caracterizar fisicoquímica y espectroscópicamente los intermediarios de síntesis, así como los catalizadores obtenidos.



5.- Metodología.

5.1.- Métodos Generales

El seguimiento de las reacciones se efectuó por cromatografía en capa fina (CCF) utilizando cromatofolios de aluminio marca Aldrich con gel de sílice 60 F₂₅₄ de 0,2 mm de espesor, los cuales fueron revelados en lámpara de radiación ultravioleta UV a 254 y 365nm y en solución acuosa de permanganato potasio. Las cromatografías en columna se realizaron con gel de sílice 60 marca Aldrich (70-230 mm). En general los reactivos empleados para este trabajo de investigación son marca Sigma-Aldrich y fueron utilizados sin purificación previa. Los disolventes utilizados son marca Sigma-Aldrich grado HPLC por lo cual se utilizaron sin destilación previa.

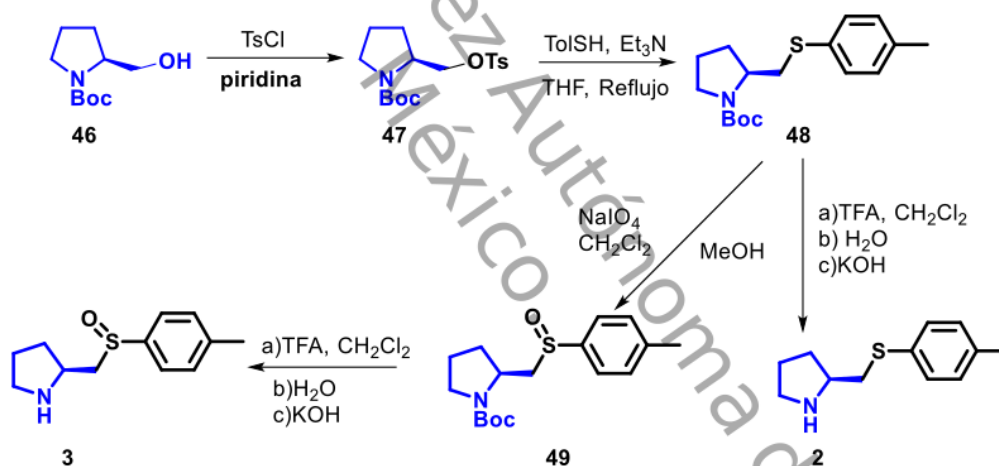
Los espectros de RMN (¹H y ¹³C) se realizaron a 25°C y a 100°C en algunos casos, en un equipo Bruker AV-300. Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en ppm y las constantes de acoplamiento (J) en Hz. Se usó TMS como referencia interna y como disolvente CDCl₃ se usó además DMSO-*d*₆ y (CDCl₂)₂-*d*₂. El análisis de masas fue realizado en un espectrómetro de masas ULTRAFLEX III de tiempo de vuelo tipo (MALDI-TOF/TOF) de la marca Bruker.



5.2.- Métodos de Preparación

5.2.1.- Síntesis de los catalizadores 2 y 3

A continuación, se muestra el esquema general de síntesis para la obtención de los catalizadores **2** y **3** a partir de *N*-Boc-L-prolinol, **46**. Éste es tratado con cloruro de tosilato en presencia de piridina para transformar al grupo OH en **47**. Una vez realizada la tosilación de **46**, se procedió a realizar una reacción de sustitución nucleofílica para dar lugar al compuesto **48**, la formación del tioéter se llevó a cabo con *p*-tioresol, de esa manera se obtuvo el compuesto **48**. Posteriormente, se procedió a la desprotección del mismo, para dar lugar al compuesto deseado **2**. Esquema 13.



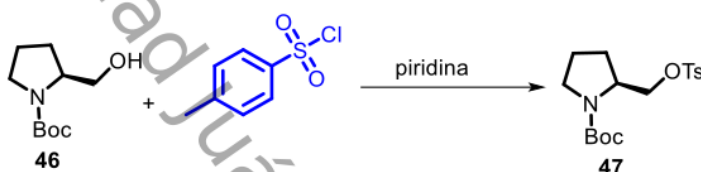
Esquema 13 Diagrama general de síntesis para la obtención de catalizadores **2** y **3**.

La síntesis del compuesto **3** partió de la oxidación del compuesto **48** con peryodato de sodio, para así obtener el compuesto **49**, el cual fue tratado con ácido trifluoro acético tal como se muestra en el Esquema 13.



A continuación, se detalla la metodología seguida para la obtención de los intermediarios correspondientes. Como primera etapa se realizó la síntesis del compuesto **47**.

a) (S)-N-ter-butoxicarbonil-2-(4-toluensulfonilmetil)pirrolidina (**47**).



Esquema 14 Síntesis de (S)-N-ter-butoxicarbonil-2-(4-toluensulfonilmetil)pirrolidina (**47**).

En un matraz balón de 25 mL con agitador magnético se adicionó la (S)-N-ter-butoxicarbonil-2-(hidroximetil)pirrolidina, **46**, (0.76 g, 3.7 mmol) y piridina (5 mL), la solución se enfrió a 0 °C. Posteriormente, se añadió p-TsCl (0.86g, 4.5mmol) y se dejó en agitación constante durante toda la noche a temperatura ambiente y se monitoreó por cromatografía en capa fina (CCF) (ciclohexano/AcOEt, 70:30). El producto crudo se purificó por cromatografía en columna flash en SiO₂ utilizando como eluyente una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo (70:30).

A partir de este producto se procedió a sintetizar el siguiente intermediario de reacción el cual se detalla a continuación.



b)- (S)-N-tert-butoxicarbonil-2-[(p-toliltio)metil]pirrolidina (48).



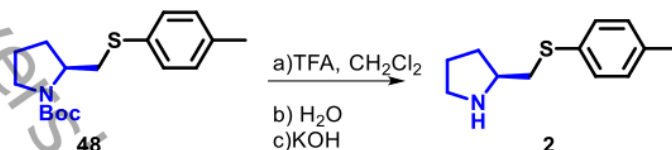
Esquema 15 Síntesis de (S)-N-tert-butoxicarbonil-2-[(p-toliltio)metil]pirrolidina (48)

En un matraz redondo de dos bocas de 25 mL adaptado con barra de agitación magnética, *septum*, se agregó una suspensión de NaH 60% (previamente lavado con hexano para su uso; 0.540 mg, 13.5 mmol) en THF anhidro (15 mL) bajo atmósfera de argón y se enfrió a 0 °C. A la mezcla de reacción se le añadió TolSH (10.8 mmol) y se dejó agitar durante 5 min a 0 °C, después se llevó a temperatura ambiente y se continuó con la agitación hasta que no se observó la liberación de hidrógeno. Posteriormente, se adicionó una solución de (S)-N-tert-butoxicarbonil-2-(4-toluenesulfonylmethyl) pirrolidina **47** (0.95 mg, 2.7 mmol) en THF anhidro (20 mL). Al finalizar la adición, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 h. La reacción se monitoreó por cromatografía en capa fina (CCF), (SiO₂, ciclohexano/AcOEt, 70:30). La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, esta se lavó con H₂O (20 mL), posteriormente, se realizan extracciones con CHCl₃ (3 x 20 mL) con un embudo de separación. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de sal, secó con Na₂SO₄ y concentró a presión reducida para obtener (S)-N-tert-butoxicarbonil-2-[(p-toliltio)metil]pirrolidina **48**. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna flash, en SiO₂, utilizando como eluyente una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo (70:30).

Posteriormente se procedió a sintetizar el siguiente intermediario de reacción, así como se detalla en el siguiente inciso.



c).- Síntesis de (S)-2-[(p-toliltio)metil]pirrolidina (2).



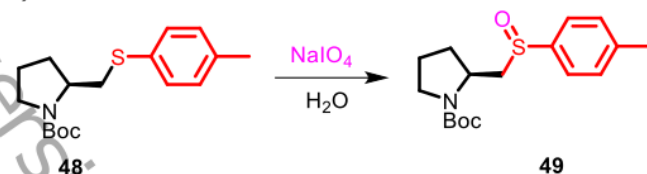
Esquema 16 Desprotección de (S)-2-[(p-toliltio)metil]pirrolidina (2)

En un matraz balón de 25 mL adaptado con agitador magnetico se disolvió (S)-N-*tert*-butoxicarbonil-2-[(p-toliltio)metil]pirrolidina, (0.36mg, 2mm) en CH₂Cl₂ (2 mL), luego se añadió TFA (3.2 mmol) y agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. El disolvente y el exceso de TFA se eliminaron a presión reducida. El producto de reacción se lavó con H₂O (20 mL) y se basificó con KOH al 20% (20 mL) la solución acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x20 mL), la fracción orgánica se lavó con salmuera (20 mL), luego se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. La reacción se monitoreó por cromatografía en capa fina (CCF) (SiO₂, ciclohexano/AcOEt, 70:30). El producto crudo se purificó por cromatografía en columna flash, utilizando como eluyente una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo (70:30).

A continuación, se detalla la oxidación de 49 a partir de 48.



d).- Síntesis del compuesto (S)-tert-butil 2-[(p-tolilsulfinil)metil]pirrolidina-1-carboxilato (49)



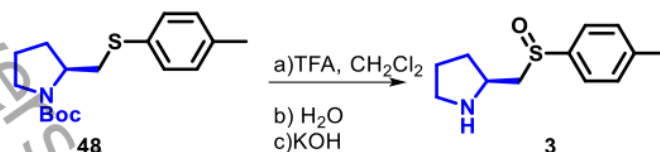
Esquema 17 Oxidación de (2S)-tert-butil 2-[(p-tolilsulfinil)metil]pirrolidina-1-carboxilato (49)

En un matraz balón de 25 mL con fondo redondo con agitador magnético se agregó una solución de NaIO_4 (0.145g, 0.68 mmol) en H_2O (5 mL) a 0°C a la mezcla de reacción se le añadió una solución de (S)-tert-butil 2-[(tosiloxi)metil]pirrolidin-1-carboxilato (0.125 mg, 0.68 mmol) en metanol (5 mL). La reacción se agitó a 0°C por 5 min. Luego se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 24 horas, la mezcla de reacción se extrajo con H_2O (20 mL) y con CHCl_3 (3x15 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 mL), se secó con Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. La reacción se monitoreó por cromatografía en capa fina (CCF) (SiO_2 , ciclohexano/ AcOEt , 70:30). El producto crudo se purificó por cromatografía en columna flash, utilizando como eluyente una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo (70:30).

A continuación, se describe la desprotección del grupo amino del organocatalizador de tipo sulfoxido.



e).- Síntesis de (S)-2-[(p-tolilsulfinil)metil]pirrolidina (3)



Esquema 18 desprotección del grupo amino en la estructura del catalizador tipo sulfóxido (3).

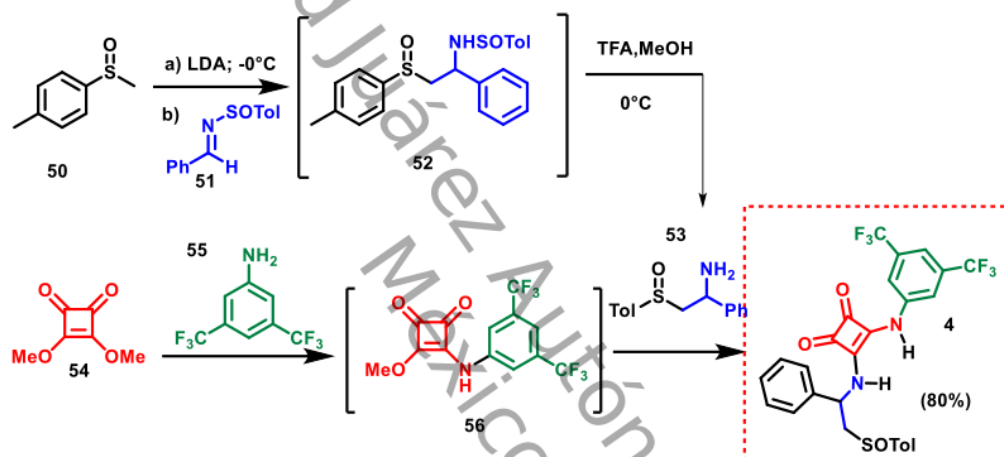
En un matraz redondo de 25 mL con agitador magnético se disolvió (S)-*tert*-butil 2-[(p-tolilsulfinil)metil]pirrolidin-1-carboxilato, **49** (0.36 mg, 2 mmol) en CH₂Cl₂ (2 mL), luego se añadió TFA (15mL, 3.2 mmol), se dejó en agitación durante 5 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, se monitoreó por cromatografía en capa fina (CCF) (SiO₂, ciclohexano/AcOEt, 70:30). Al finalizar la reacción el disolvente y el exceso de TFA se eliminaron a presión reducida. El producto de reacción se lavó con H₂O (20 mL) y se basificó con KOH al 20% (20 mL). La solución acuosa fue extraída con CH₂Cl₂ (3x20 mL), posteriormente, la fase orgánica se lavó con salmuera (20 mL), secó con Na₂SO₄ y concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna flash, utilizando como eluyente una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo (70:30).

A continuación, se detallan la síntesis del organocatalizador de tipo escuaramida **4**, a partir de una reacción de *one pot*.



5.2.2.- Síntesis del catalizador tipo escuaramida 3-[(3,5-bis(trifluorometil)fenil)amino]-4-[2-(*p*-tolilsulfinil)etilamino]ciclobut-3-en-1,2-diona, (**4**)

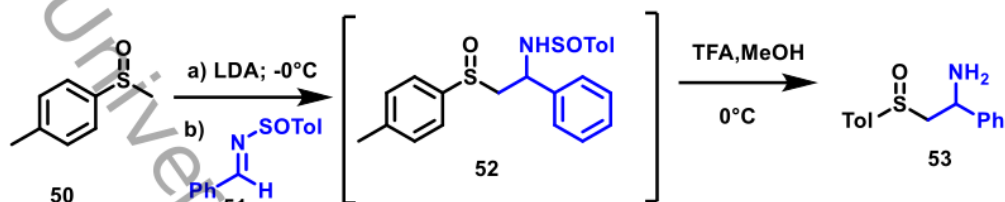
Para la síntesis de uno de los intermediarios de reacción **53**, se utilizó la metodología de Keisuke Asano y colaboradores.⁸⁴ **53** mediante una reacción *one-pot*⁸⁵ con el escuaroato correspondiente formó la escuaramida deseada **4**. Esquema 19.



Esquema 19 Esquema general de la síntesis catalizador derivado de escuaramida.

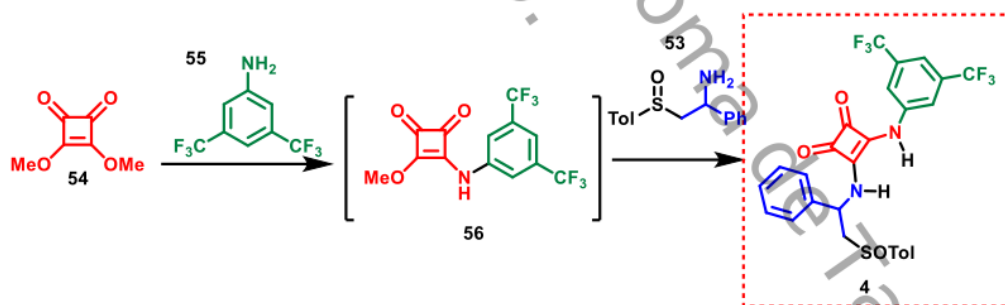
A continuación, se detallan la metodología seguida para la obtención de los intermediarios correspondientes.

Como primera etapa de reacción en un matraz balón de 25 mL con agitador magnético se preparó LDA y se dejó enfriar a 0°C a la mezcla de reacción se le agregó 1-metil-4-(metilsulfinil)benzeno (0.328 mg, 2.00 mmol) **50** posteriormente se agregó (*E*)-4-metil-*N*-(1-feniletilideno)benzenosulfonamida (0.236 mg, 2.00 mmol) **51** al intermediario de reacción se le agregó una mezcla de 50/50 v/v de TFA/MeOH a 0°C. Para dar como producto de reacción a **53**, como se muestra en el Esquema 20.



Esquema 20 Síntesis del intermediario de reacción de escuaramida.

Paralelamente, en un matraz 3 bocas de 25 mL con agitador magnético se agregó una solución de dimetil escuarato (3,4-dimetoxiciclobut-3-en-1,2-diona) (0.284 mg, 2.00 mmol) en CH_2Cl_2 (8 mL) **54** posteriormente se añadió 3,5-bis(trifluorometil)anilina (0.458 mg, 2.00 mmol) **55**. La mezcla de reacción se agito a temperatura ambiente hasta que la amina se consumió por completo (fue monitoreado por TLC (SiO_2 , AcOEt/MeOH , 70:30) En cuanto se obtuvo el intermediario de reacción **56**, se añadió una mezcla de MeOH (4 mL)/(1S)-fenil(p-tolilsulfinil)metanoamina (0.168 mg, 1 mmol) **53**. De esta manera se obtuvo el catalizador 3-[(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-4-[(2-(p-tolilsulfinil)etilamino]ciclobut-3-en-1,2-diona, **4**, como se muestra en el siguiente Esquema 21.



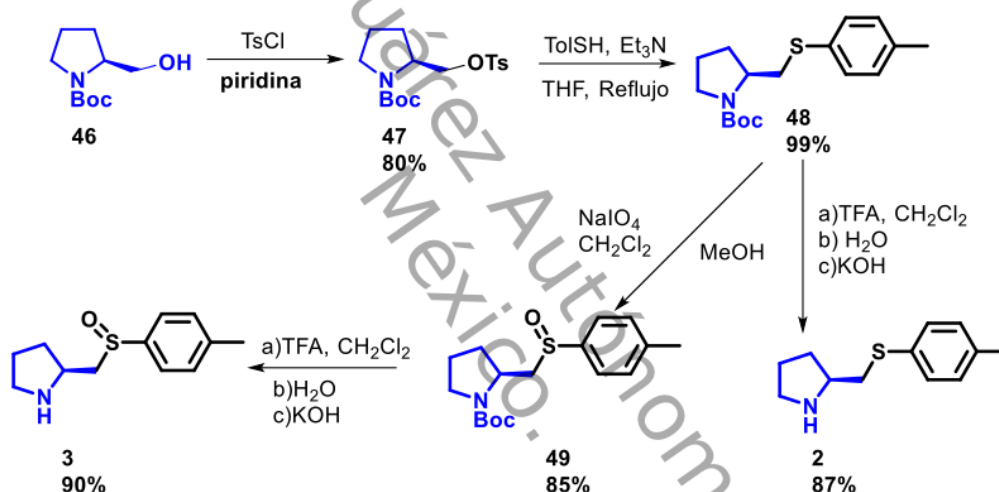
Esquema 21 Síntesis de escuaramida en *one pot*.

Cabe señalar que los productos obtenidos fueron caracterizados por métodos espectroscópicos y las señales concuerdan con las estructuras propuestas. Los detalles y análisis de dichos espectros se presentan en el capítulo 6.



6.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En este capítulo se presentan los resultados obtenidos de la síntesis de los catalizadores **2**, **3** y **4** así como sus intermediarios de reacción, la caracterización por espectroscopia de RMN y espectrometría de masas de los productos obtenidos, así como la explicación paso de síntesis.



Esquema 22 Diagrama general de síntesis para la obtención de catalizadores **2** y **3**.



6.1.- Síntesis de organocatalizadores derivados del prolinol 2 y 3.

a) (S)-N-ter-butoxicarbonil-2-(4-toluensulfonilmetil)pirrolidina (47)

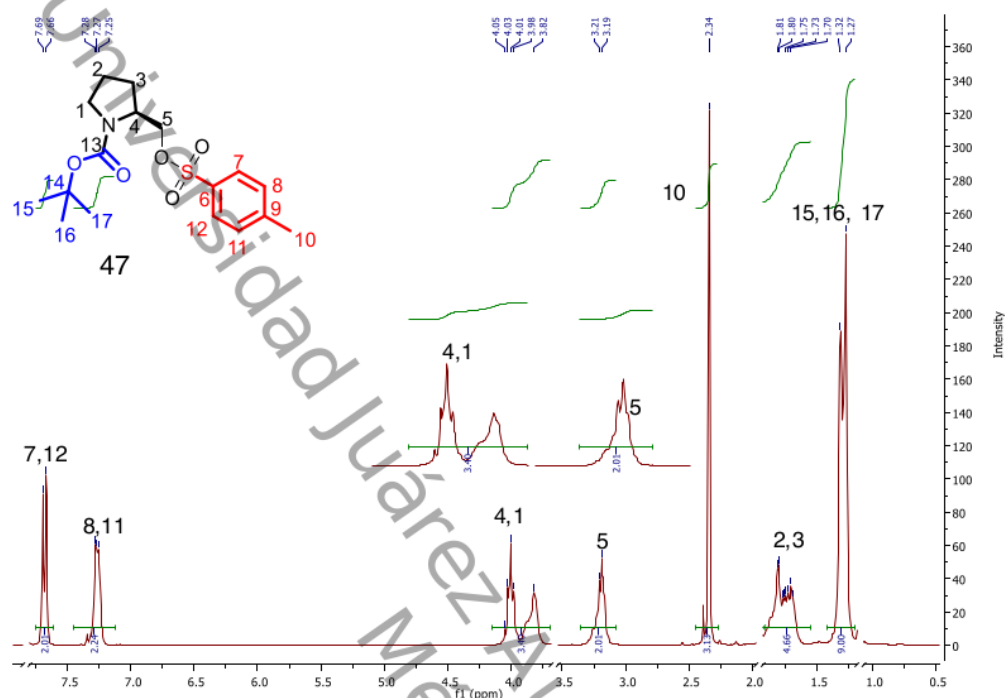
El compuesto **47** se sintetizó a partir de la tosilación del N-Boc-L-prolinol **46**, se propuso emplear el compuesto N-protegido para evitar la formación de subproductos no deseados, además el grupo protector *Boc* presenta ciertas ventajas frente a otros grupos protectores de aminas.

Se siguió la metodología propuesta por Kamal Nain Singh y colaboradores en el 2013.² El compuesto **47** se obtuvo como un aceite incoloro con un rendimiento del 80%. Esquema 24.



Esquema 23 síntesis del compuesto 47

El producto fue caracterizado por RMN-¹H y se comparó con los datos reportados en la bibliografía. La numeración empleada en todas las estructuras es con fines de elucidación, por lo que no sigue las reglas establecidas en la IUAPC para nomenclatura. Espectro 1



Espectro 1 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) del compuesto **47**

En el espectro de RMN de ^1H se observan dos señales simples a 1.27 y 1.32 ppm, que integra para 9H que corresponden a los hidrógenos presentes en el *tert*-butilo del grupo protector. Se sabe que los derivados de *N*-Boc prolina presentan un equilibrio conformacional *cis-trans*,⁸⁶⁻⁸⁸ como lo señaló Torbeev y *et. al*⁸⁹ quienes estudiaron la isomerización del enlace peptídico en derivados de la α -Metilprolina, siendo la conformación *cis* la más estable. De esta manera en el espectro de RMN- ^1H del compuesto **47** se observa un ligero efecto de protección sobre uno de los metilos del grupo *N*-Boc de la prolina por los electrones de valencia de los oxígenos del grupo tosilo, lo que provoca el desdoblamiento de la señal simple en dos señales simples. En la siguiente figura se propone el equilibrio *cis-trans* del compuesto **47**. Figura 2.

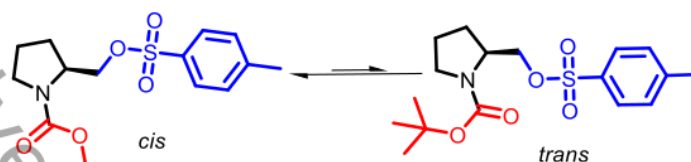
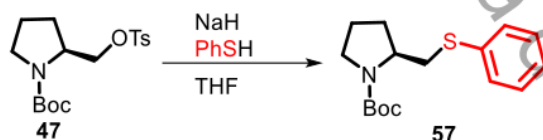


Figura 2. Equilibrio *cis-trans* del compuesto **47**

Las demás señales coinciden con la estructura propuesta, se observa una señal simple a 2.34 ppm que integra para 3 hidrógenos correspondiente a los hidrógenos del CH₃ del grupo tosilo. Alrededor de 7.5 pm, se observa un sistema AB que integra para 4 hidrógenos con una constante de acoplamiento de 9.0 Hz, que corresponde a un acoplamiento *orto* entre los hidrógenos aromáticos.

b) *tert*-butil (S)-2-[(p-toliltio)metil]pirrolidina-1-carboxilato (48**)**

Para la síntesis de **48** se siguió la metodología reportada por Kamal Nain Singh y colaboradores en 2013,⁹⁰ ellos utilizaron como nucleófilo al PhSH, como se muestra en el Esquema 24.

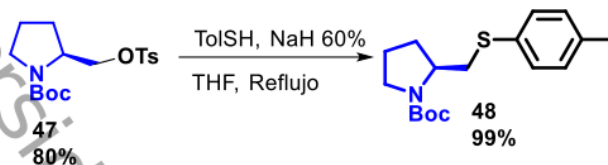


Esquema 24 Síntesis de *tert*-butil (S)-2-[(feniltio)metil]pirrolidina-1-carboxilato reportado por Kamal Nain Singh y colaboradores en 2013⁹⁰.

En nuestro caso se decidió utilizar ToISH en lugar de PhSH, con el fin de que nuestro producto de reacción sea más eficiente teniendo un grupo metilo en la posición *para* con respecto al aromático, el grupo metilo tiene un carácter electro donador que



permite dar mejor estabilidad por efecto inductivo a nuestra molécula. Como se muestra en el Esquema 25.



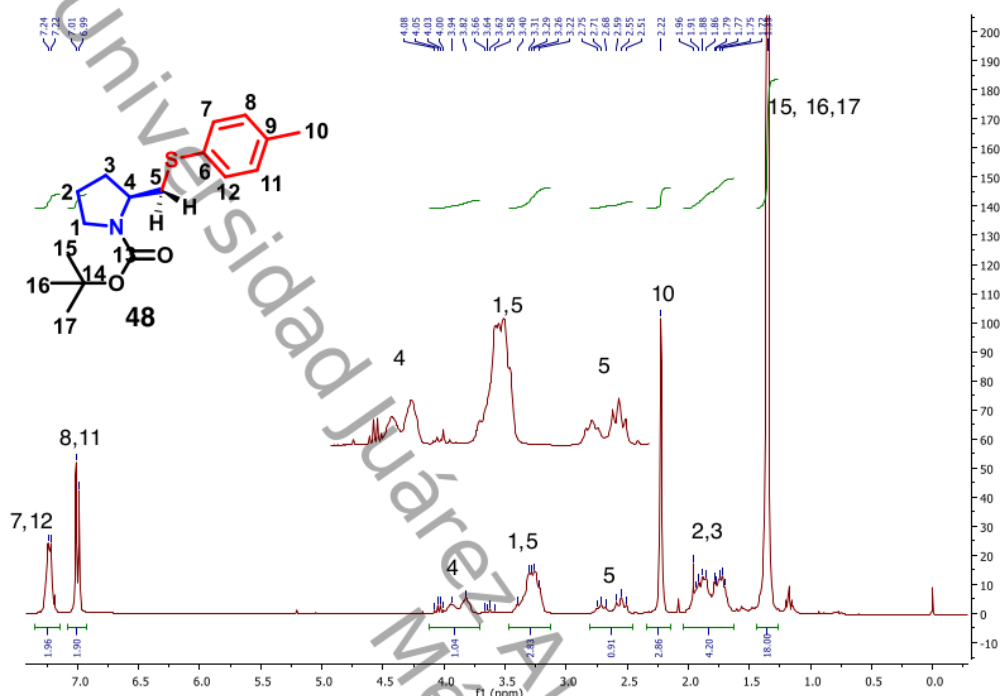
Esquema 25 Síntesis de (S)-N-tert-butoxicarbonil-2-(4-toluensulfonilmetil) pirrolidina, **48**

El producto de reacción se obtuvo como un aceite color ámbar con un rendimiento del 99%, mayor al reportado en la bibliografía.

En el espectro de RMN de ^1H se observa una señal simple en 1.35 ppm, que integra para 18H correspondientes a los hidrógenos de los CH_3 del grupo protector, nótese que no se observa el efecto de desprotección electrones de valencia del oxígeno del grupo tosilato sobre uno de los metilos del grupo N-Boc, por lo que se aprecia solo una señal simple, a diferencia de lo que se observa en la materia prima. A 2.2 ppm., se observa una señal simple que integra para 3 hidrógenos correspondiente al metilo en la posición 10. De 7.25-7.22 ppm se observa un sistema AB con una $J=6\text{Hz}$ que corresponde a los hidrógenos del anillo aromático en posición *orto* con respecto al grupo aromático. Estas señales confirman la sustitución del tosilato por el TolSH. Espectro 2.



Síntesis de los Organocatalizadores (S)-2-[(p-toliltio)metil]pirrolidina, (2S)-2-[(p-tolilsulfinil)metil]pirrolidina y 3-[(3,5-bis(trifluorometilfenil)amino)-4-[2-(p-tolilsulfiniletil)amino]ciclobut-3-en-1,2-diona.



Espectro 2 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) del compuesto **49**, a temperatura ambiente (23°C)

Como se observa en el espectro anterior, las señales correspondientes a los hidrógenos en las posiciones 1 a la 5 son anchas y poco definidas, por lo que se sospecha de la presencia de un equilibrio conformacional *cis-trans* debido al grupo protector *N-Boc*. Existe un enlace simple entre el nitrógeno y el carbonilo, además, por la nube electrónica del oxígeno y los electrones de valencia del azufre, así como la proquiralidad del C-5, provocan un efecto anisotrópico sobre los hidrógenos de esa posición. En la siguiente figura se proponen las estructuras de los isómeros *cis* y *trans* del producto obtenido.

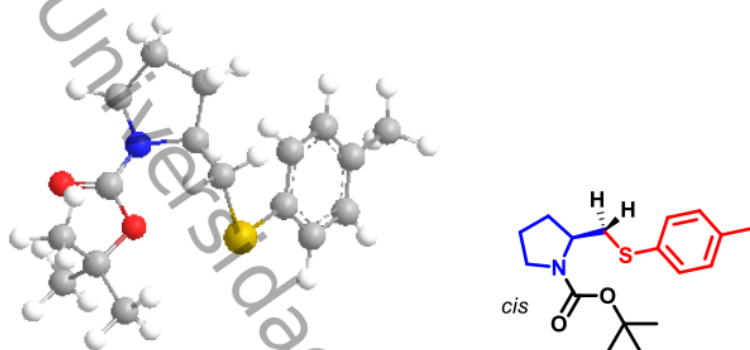


Figura 3. Simulación en 3D del compuesto en *cis*, a temperatura ambiente. **48**

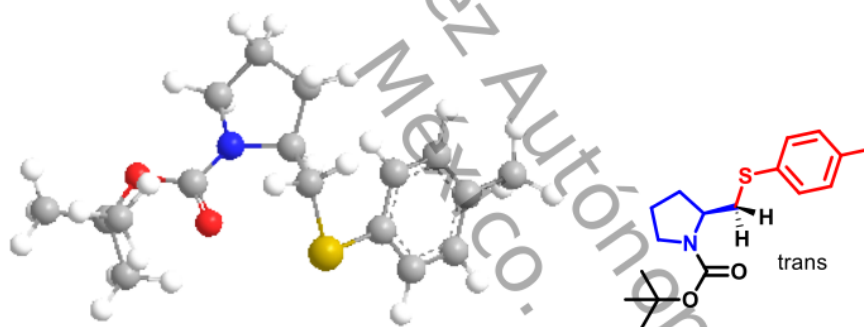
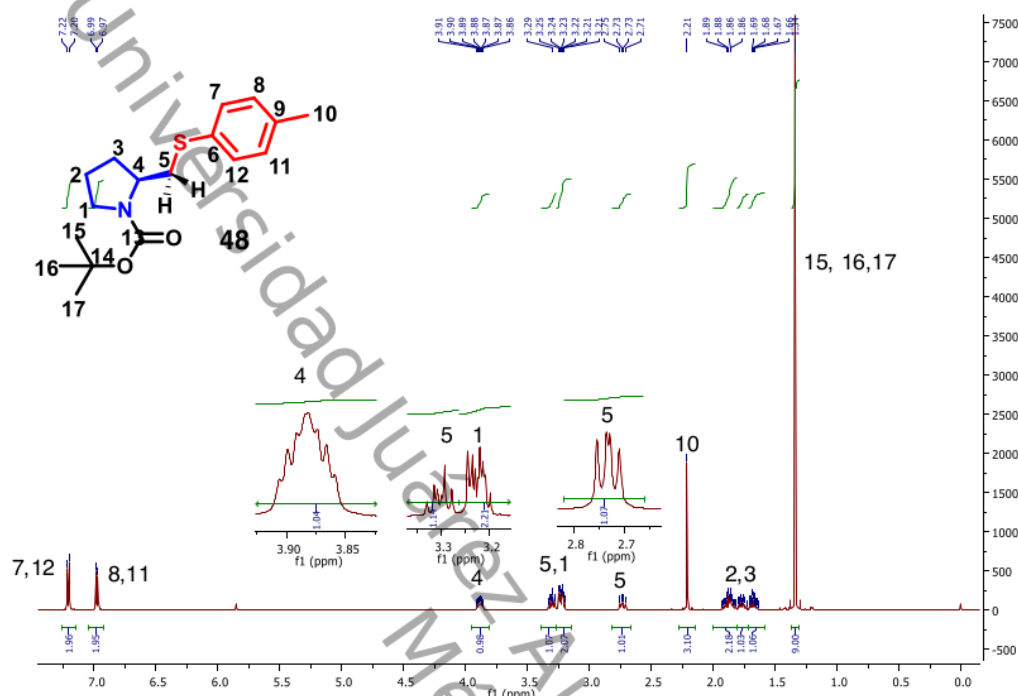


Figura 4. Simulación en 3D del compuesto en *trans* a temperatura ambiente. **48**

Se sabe que al aumentar la temperatura aumenta la rapidez del equilibrio, por lo que el equipo de resonancia no logra diferenciar entre las señales de ambos conformeros, por ende las señales colapsan. Se optó por hacer experimentos de RMN-¹H a mayor temperatura (100°C), en el espectro 3 se muestra la diferencia de las señales al calentar el compuesto **48** a 100 °C.



Espectro 3 RMN de ^1H (300 MHz, $(\text{CCl}_2\text{D})_2$, 100°C) del compuesto **48**.

En el espectro **3** se observan las señales correspondientes al grupo TolSH, una señal simple en 1.34 ppm, que integra para 9H correspondientes a los hidrógenos de los CH_3 del grupo protector. A 2.21 ppm, una señal simple que integra para 3 hidrógenos correspondiente al metilo en posición *para* del anillo aromático del carbono 10 y en 7.22-6.97 ppm se observa un sistema AB con una $J=6\text{Hz}$ que corresponde a los hidrógenos del anillo aromático en un acoplamiento orto. Espectro **3**.

Para los hidrógenos diasterotópicos de la posición 5 se observa un sistema AB separado por 0.5 ppm provocado por la presencia de los electrones de valencia del azufre. Se observa para uno de los hidrógenos una señal doble de dobles a 2.70 ppm, $J=6\text{Hz}$ y mientras que para el otro hidrógeno una señal múltiple a 3.20 ppm $J=6\text{Hz}$. Las demás señales concuerdan con el anillo pirrolidinico.



En la figura 5, se observa una comparación de las señales observadas en los Espectros 2 y 3 del compuesto **48**, se puede apreciar la definición de las señales de los hidrógenos en las posiciones 4,5,1,3,2. Figura 5.

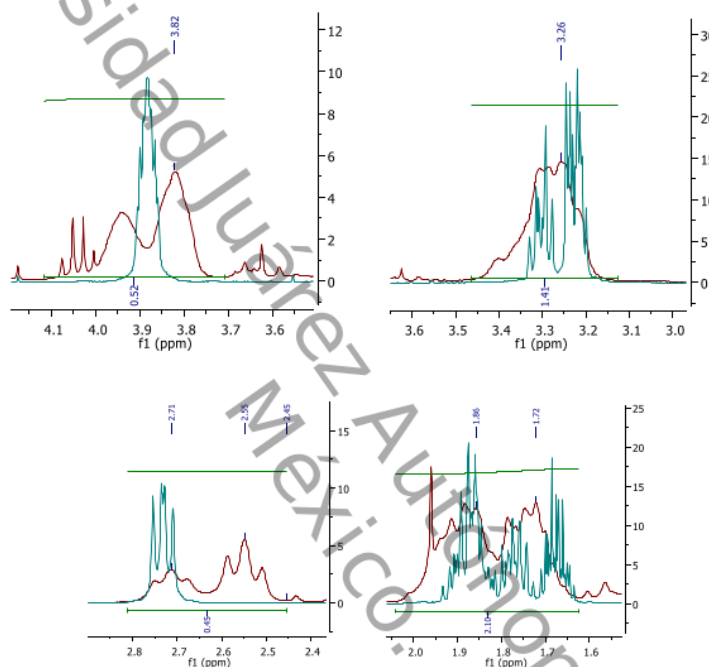
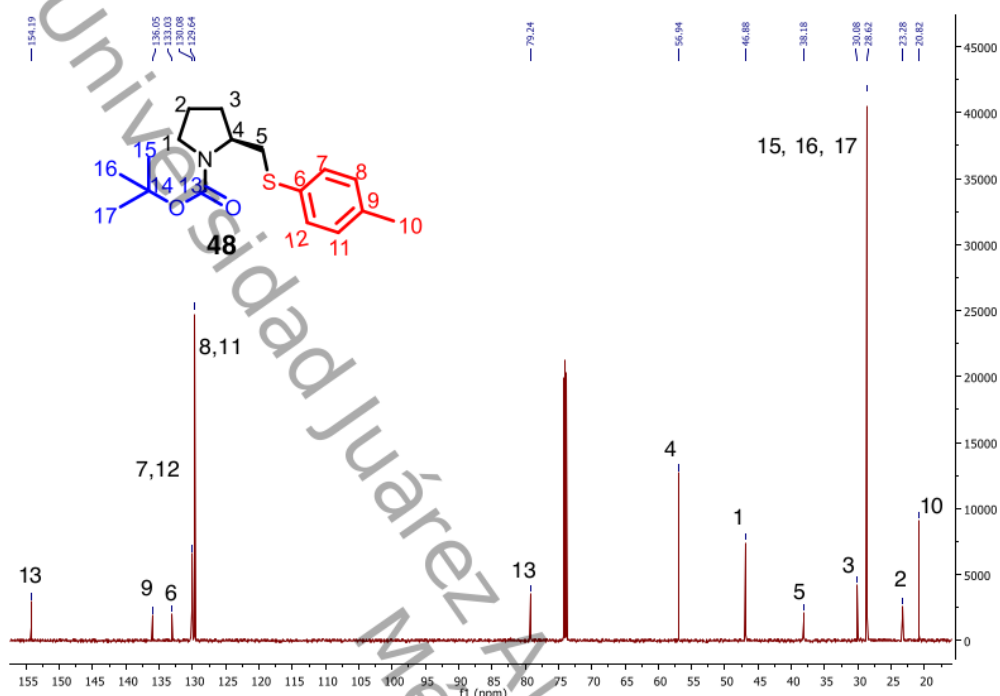


Figura 5. Comparación de los espectros de RMN-1H del compuesto **48**. RMN-1H a temperatura ambiente (rojo) y a 100°C (verde)

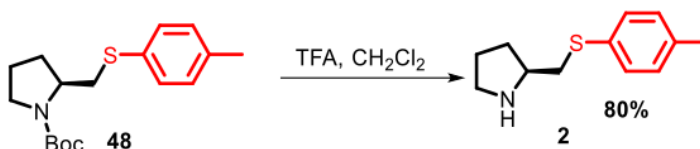
En el espectro de RMN de ^{13}C a 100°C del compuesto **48** se observa una señal 154.20 ppm., que es correspondiente a la señal del carbonilo en la posición 13, a 28.62 ppm., se observa una señal que corresponde a los carbonos 15, 16 y 17 correspondiente a los metilos del grupo protector. A 20.82 ppm se observa una señal correspondiente al metilo en la posición *para* del anillo aromático de la estructura propuesta. Espectro 4.



Espectro 4 RMN de ^{13}C (75 MHz, $(\text{CCl}_2\text{D})_2$, 100°C) del compuesto **48**.

c) (S)-2-[(p-toliltio)metil]pirrolidina (**2**)

La síntesis de **2** consistió en la desprotección del grupo amino de **48**, para lo cual se disolvió en diclorometano con ácido trifluoroacético (TFA), la mezcla de reacción se dejó en agitación hasta observar el consumo de la materia prima por TLC. El producto de reacción se obtuvo en forma de aceite de color amarillo claro con un rendimiento aceptable de 87%. Como se muestra en el Esquema 26.

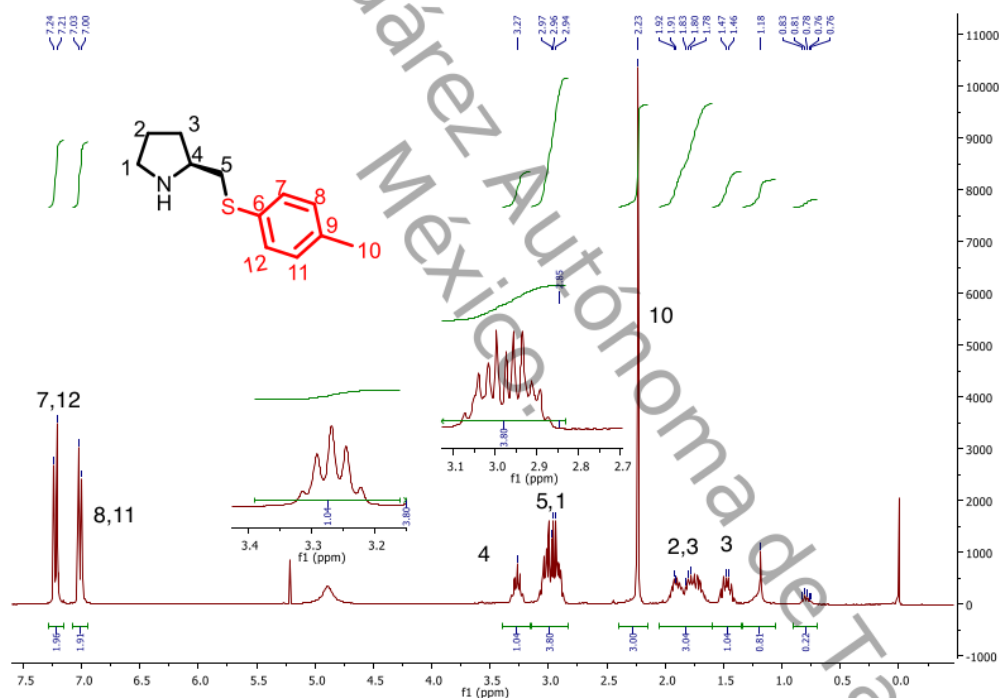


Esquema 26. Desprotección de la amina del compuesto **2**



Síntesis de los Organocatalizadores (S)-2-[(p-toliltio)metil]pirrolidina, (2S)-2-[(p-tolilsulfinil)metil]pirrolidina y 3-[(3,5-bis(trifluorometilfenil)amino)-4-[2-(p-tolilsulfiniletil)amino]ciclobut-3-en-1,2-diona.

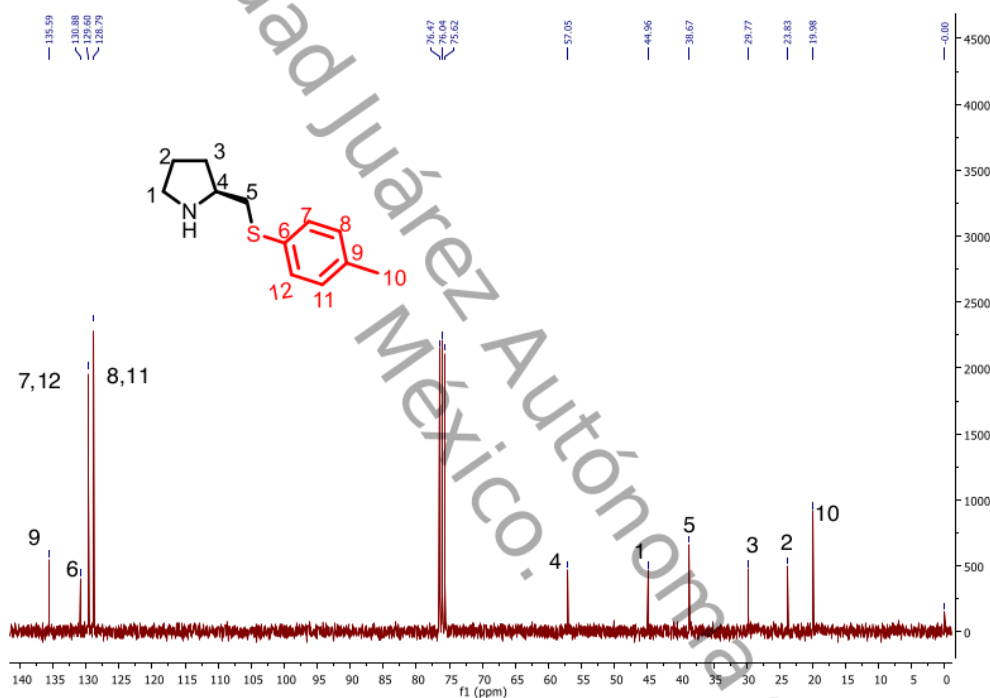
En el espectro de RMN de ^1H se observan una señal simple en 2.23 ppm., que integra para 3H correspondientes a los hidrógenos del CH_3 en la posición 10, de 7.24-7.00 ppm se observa un sistema AB con una $J=9\text{Hz}$ que corresponde a los hidrógenos del anillo aromático en un acoplamiento *orto*. Se observa la desaparición de las señales del grupo protector Boc las cuales se encontraban entre 1.35 ppm, de esta manera se comprueba la presencia del NH libre, además se observa una señal ancha alrededor de 5.0 ppm correspondiente al N-H. Espectro 5.



Espectro 5 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) del compuesto **2**.



En el espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **2**, se observa una señal en 129.60 ppm. la cual corresponde a los carbonos del aromático 7 y 12 de la molécula propuesta. En 19.98 ppm se observa otra señal la cual corresponde a la señal del metilo en *para* del carbono aromático 10 de la estructura propuesta. A 38.67 ppm., se observa una señal que es correspondiente al carbono 5 de la estructura propuesta.

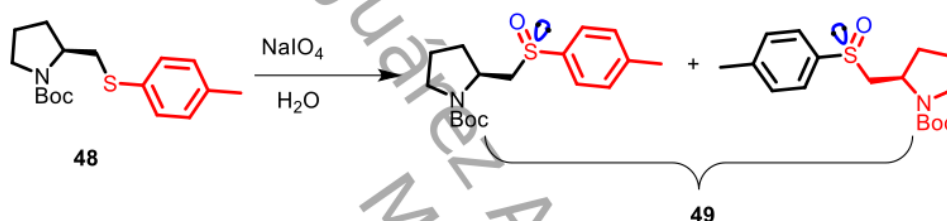


Espectro 6 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) del compuesto **2**.



d) Síntesis del compuesto (2S)-*tert*-butil 2-[(*p*-tolilsulfinil)metil]pirrolidina-1-carboxilato (39)

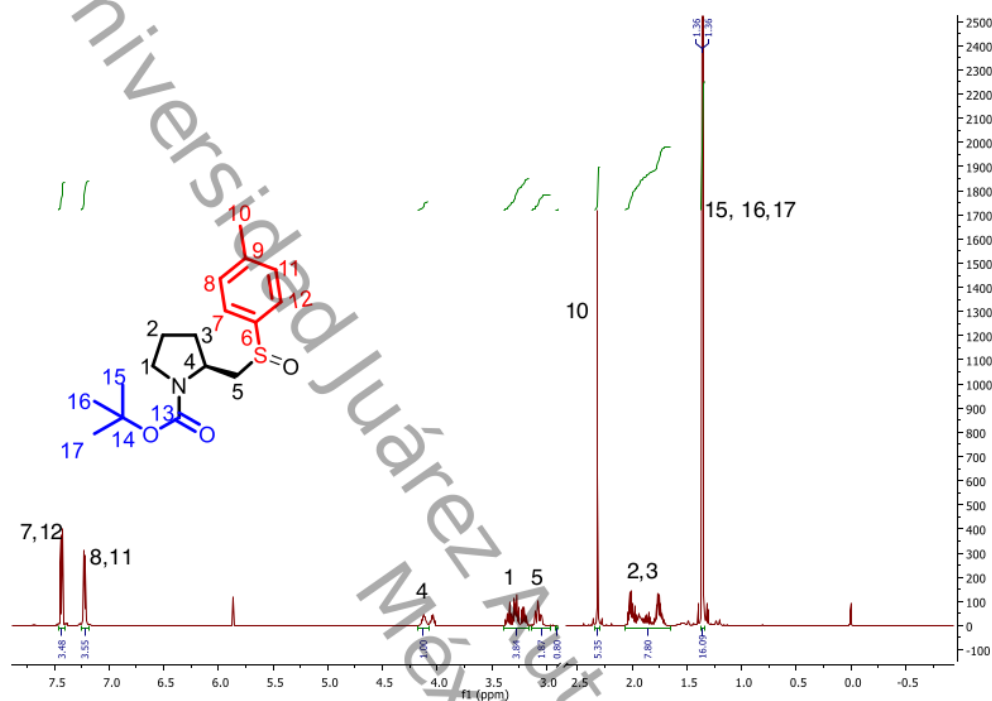
Para la síntesis de **49** se utilizó la molécula **48** la cual se había sintetizado con anterioridad, y se siguió la metodología descrita en el 2013 por Kamal Nain Singh y colaboradores.² El compuesto **48** se trató con NaIO₄ para oxidar el tioéter al sulfoxido correspondiente. Como se muestra en el siguiente esquema, al oxidar el átomo de azufre este se convierte en un centro estereogénico dando como resultado una mezcla de diastereoisómeros, **49**. Esquema 27.



Esquema 27 Síntesis de (2S)-*tert*-butil 2-[(*p*-tolilsulfinil)metil]pirrolidina-1-carboxilato (**49**)

El producto obtenido fue purificado por columna cromatografía y se caracterizó por RMN. En el espectro de RMN de ¹H se observó un efecto de la temperatura similar al que se presentó en la caracterización del compuesto **48**, por tal motivo solo se presenta el RMN-H a 100°C.²

En el Espectro 7 se observan dos sistemas AB doble de dobles alrededor de 7.20ppm., que corresponden a los hidrógenos aromáticos del grupo *p*-TolSO-. De igual manera se observa una señal simple en 2.34 ppm que integra para 6 hidrógenos correspondiente al -CH₃ del grupo *p*-TolSO-, se observa de igual forma una señal simple en 1.7 ppm., que corresponde a los hidrógenos de grupo protector (t-BOC). Del espectro de RMN ¹H se deduce que el compuesto se obtuvo como una mezcla de diastereoisómeros 1:1. Espectro 7.

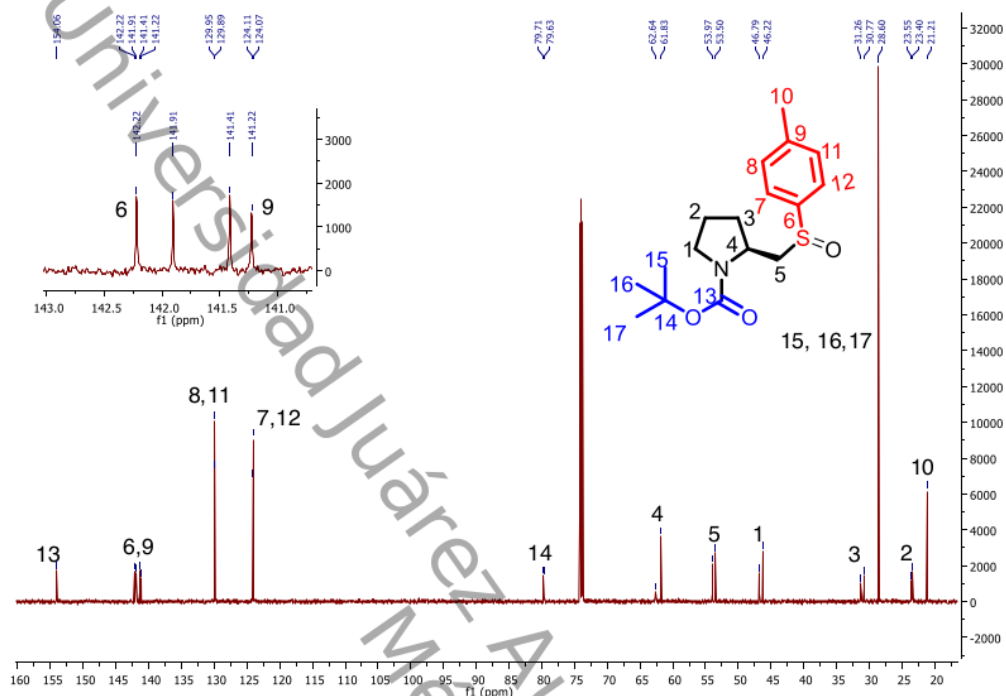


Espectro 7 RMN de ^1H (300 MHz, $(\text{CCl}_2\text{D})_2$, 100°C) de la mezcla diastereoisomérica **49**.

En el espectro de RMN de ^{13}C de la mezcla **49** se observan señales duplicadas, dos señales simples entre 142.22 a 141.22 ppm., que es correspondiente a la señal del carbono 6, en 129.95 a 124.07 ppm., dos señales simples que corresponde al carbono aromático 9. De igual manera se observan en 124.11 ppm las otras señales duplicadas para los carbonos aromáticos 8 y 11 de la estructura propuesta. A 28.60 ppm., las señales correspondientes a los carbonos 15,16,17 de los metilos del grupo protector (*tert*-Boc) en la estructura propuesta, así como las demás señales esperadas para el anillo pirrolidínico. Espectro 8.



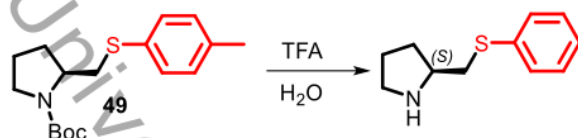
Síntesis de los Organocatalizadores (S)-2-[(p-toliltio)metil]pirrolidina, (2S)-2-[(p-tolilsulfinil)metil]pirrolidina y 3-[(3,5-bis(trifluorometilfenil)amino)-4-[2-(p-tolilsulfiniletil)amino]ciclobut-3-en-1,2-diona.



Espectro 8 RMN de ^{13}C (75 MHz, CCl_2D_2 , 100°C) de la Mezcla diastereoisométrica **49**.

e) (2S)-2-[(p-tolilsulfinil)metil]pirrolidina (**3**)

Para la síntesis de nuestro compuesto **3** se partió de la mezcla **49** sintetizada anteriormente en el laboratorio y se utilizó la metodología descrita en el capítulo 5 la cual consta de disolver el compuesto en CH_2Cl_2 posteriormente se agregó ácido trifluoroacético para desproteger el grupo amino, esto en agitación durante 5 horas y así obtener nuestra molécula deseada. Esquema 28.

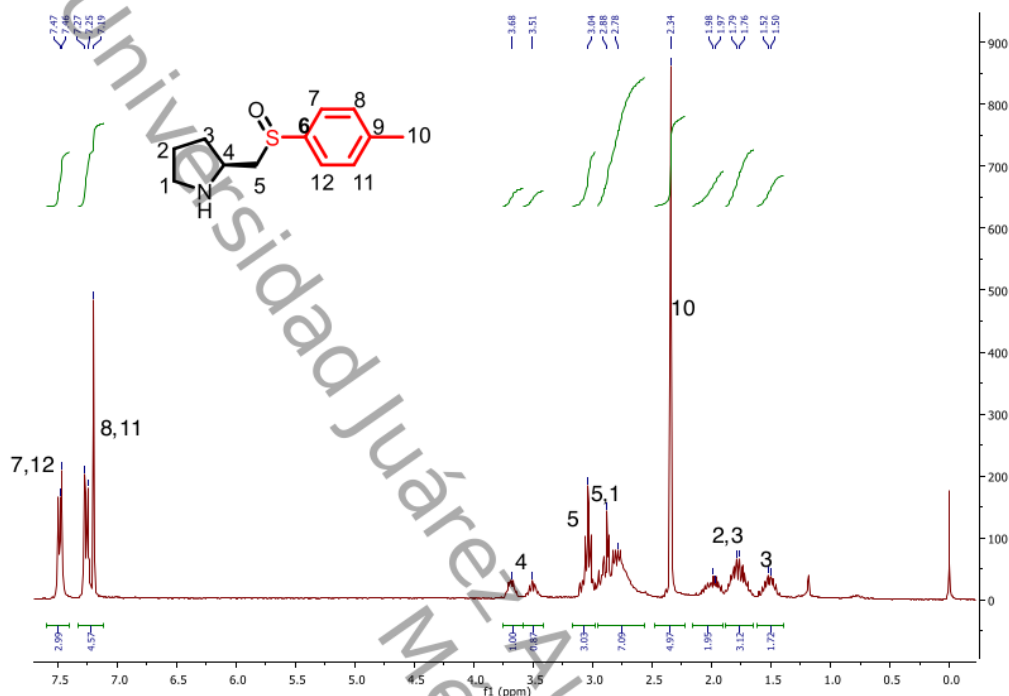


Esquema 28 Síntesis de organocatalizador (3)

Como se muestra en el esquema anterior, el compuesto 3 es obtenido como una mezcla de diastereo isómeros por lo tanto en el espectro de RMN de ^1H se observan una señal doble en 7.23-7.21 ppm. De igual manera se observa una señal en 2.23 ppm, que es correspondiente a la señal del metilo en para del anillo aromático, se observa la disminución de algunas señales que en su momento se observaba cuando tenía el grupo protector Boc. De esta manera podemos asegurar que nuestro compuesto es el que se esperaba de la estructura propuesta. Espectro 9.



Síntesis de los Organocatalizadores (S)-2-[(p-toliltio)metil]pirrolidina, (2S)-2-[(p-tolilsulfinil)metil]pirrolidina y 3-[(3,5-bis(trifluorometilfenil)amino)-4-[2-(p-tolilsulfiniletil)amino]ciclobut-3-en-1,2-diona.

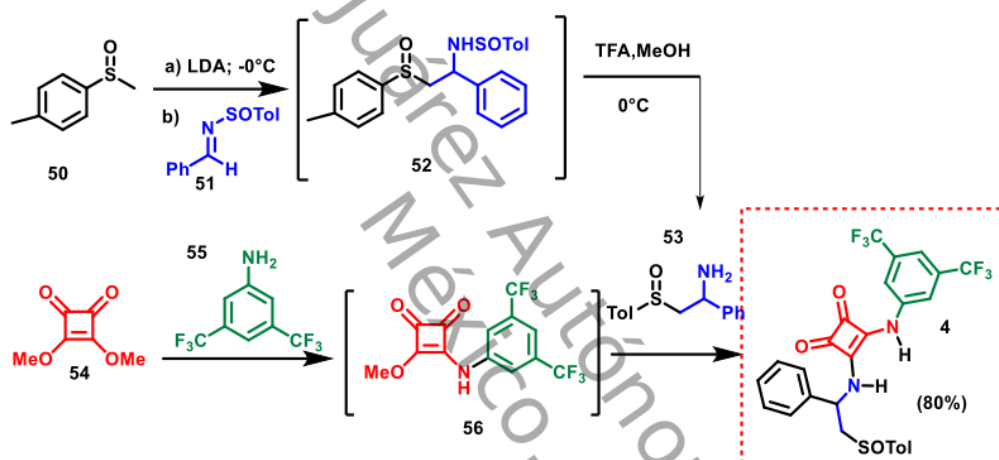


Espectro 9 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) del compuesto **3**.



6.2.- Síntesis de organocatalizadores tipo escuaramida 3-[(3,5-bis(trifluorometilfenil)amino)-4-[2-(p-tolilsulfiniletil)amino]ciclobut-3-en-1,2-diona (4).

Para la síntesis de la escuaramida deseada **4** se utilizó una metodología que está basada en síntesis de *one-pot*, a partir del dimetoxiescuarato (3,4-dimetoxiciclobut-3-en-1,2-diona, **52**) en un 80% de rendimiento. En esta etapa se sintetizó la escuaramida con una mezcla racémica ya que no contábamos con el compuesto enantioméricamente puro **51**. Esquema 30.

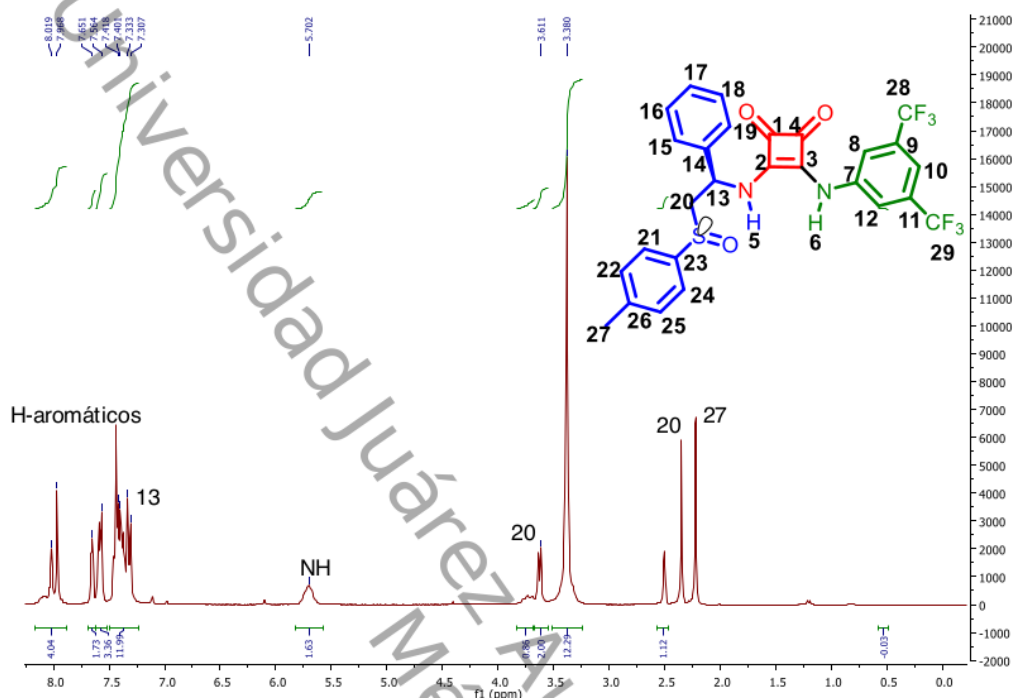


Esquema 29 Esquema general de síntesis para la Escuaramida 4.

En el espectro de RMN de ^1H se observan señales de 7.3 a 8.01ppm que corresponden a los hidrógenos aromáticos y el hidrógeno de la posición 13. Alrededor de la señal doble en 8.01-7.91 ppm. Alrededor de 5.7 ppm, se observa una señal ancha que integra para dos hidrógenos que corresponden a los N-H de la estructura propuesta. En 2.34 y 3.61 ppm se observan señales correspondientes a los hidrógenos en la posición 20. En 2.34 ppm presenta una señal simple correspondiente al metilo en la posición *para* del anillo aromático. Las demás señales corresponden a DMSO-*d*6. Espectro 10.



Síntesis de los Organocatalizadores (S)-2-[(p-toliltio)metil]pirrolidina, (2S)-2-[(p-tolilsulfinil)metil]pirrolidina y 3-[(3,5-bis(trifluorometilfenil)amino)-4-[2-(p-tolilsulfiniletil)amino]ciclobut-3-en-1,2-diona.

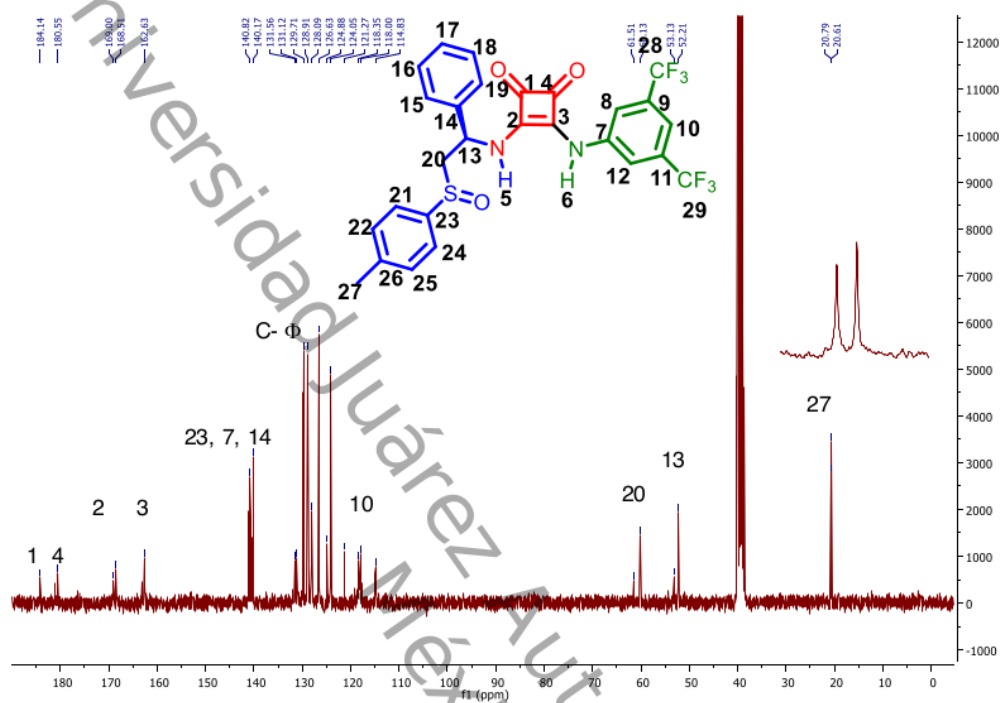


Espectro 10 RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) del compuesto **4**.

En el espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **4** se observan dos señales a campos bajos en 184 y 180 ppm, correspondientes a los carbonilos del escarato. En 169.00 y 162.00 ppm dos señales correspondientes a los carbonos vinílicos del escarato. Alrededor de 140 ppm se encuentran las señales correspondientes a los carbonos de las posiciones 7, 14, 23. De 114 a 131 ppm se encuentran las señales correspondientes a los carbonos aromáticos. La señal correspondiente al C-10 se observa como un multiplete debido a la presencia del grupo trifluorometilo y se desplaza más a campos altos. En 60 y 52 ppm se encuentran las señales correspondientes a C-20 y C-13, respectivamente. Espectro 11



Síntesis de los Organocatalizadores (S)-2-[(*p*-toliltio)metil]pirrolidina, (2S)-2-[(*p*-tolilsulfinil)metil]pirrolidina y 3-[(3,5-bis(trifluorometilfenil)amino)-4-[2-(*p*-tolilsulfiniletil)amino]ciclobut-3-en-1,2-diona.



Espectro 11 RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) del compuesto **4**.



7.- Conclusión

En este presente trabajo de tesis se han sintetizado organocatalizadores derivados de la L-prolina, en ellos se incorporó azufre del tipo tioeter y sulfoxido, compuestos **2-3**, se utilizó un derivado *p*-metilsustituido del tiofenol, la presencia del grupo *p*-metilo no influyó significativamente en los rendimientos obtenidos. Los organocatalizadores **2 y 3** fueron obtenidos con rendimientos globales comparables y en algunos casos mejorando con los reportados en la biografía. En general, con estos organocatalizadores se espera generar una interacción de tipo covalente.

Se demostró además, la presencia de rotameros en los productos intermediarios, **48 y 49**, debido a la presencia del *N*-BOC existe un equilibrio *cis-trans* en dichos compuestos, esto aunado a la libertad de giro de la cadena lateral, hizo posible que se observe la mezcla de isómeros en el espectro de RMN-¹H a temperatura ambiente. Al realizar el análisis de RMN-¹H a mayor temperatura se incrementó la energía lo que provocó un incremento en la velocidad del equilibrio *cis-trans* y se observó una definición mayor en las señales esperadas.

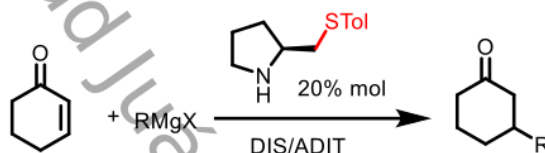
Por otra parte se obtuvo un organocatalizador del tipo escuaramida bifuncional, compuesto **4**, en el se incorporó una función de sulfoxido en la estructura con el fin de incrementar el efecto electroatractor y de esa manera hacer más eficaz desempeño como catalizador. En el compuesto **4** se sintetizó por una reacción de tipo *one pot* con un rendimiento aceptable.

Con los resultados obtenidos en la presente tesis se puede concluir que se obtuvieron los organocatalizadores deseados. En las etapas de reacción en ellas involucradas para la síntesis de **2 y 3**, sustitución, oxidación y desprotecciones se realizaron con éxito. Probando la versatilidad de las metodologías propuestas.



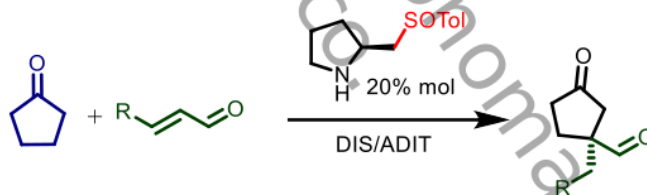
8.- Perspectivas

En este apartado se proponen algunas reacciones en las cuales se pueden usar como reacciones modelo para evaluar la efectividad y selectividad de los organocatalizadores obtenidos. Para el catalizador **2** las perspectivas de reacción son con cupratos y con compuestos de grignard⁹¹ como se muestre en el esquema **30**.



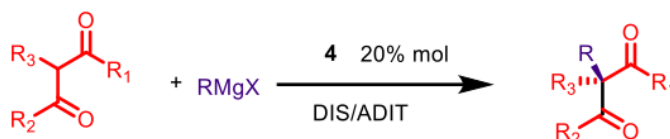
Esquema 30 Reacciones propuestas para el catalizador **2**.

Para el catalizador **3** las perspectivas de reacción de adición asimétrica de aldehídos a cetonas tipo Michael como se muestre en el esquema **31**.



Esquema 31 Reacciones propuestas para el catalizador **3**.

Para el organocatalizador de tipo escuaramida **4** se pretende realizar reacciones de adición de metilenos a reactivos de grignard como se muestra en el esquema 32.



Esquema 32 Reacciones propuestas para el catalizador **4**.



9.- Bibliografía

1. Alemán, J.; Parra, A.; Jiang, H.; Jørgensen, K. A., Squaramides: Bridging from Molecular Recognition to Bifunctional Organocatalysis. *Chemistry – A European Journal* **2011**, 17 (25), 6890-6899.
2. Singh, K. N.; Singh, P.; Kaur, A.; Singh, P.; Sharma, S. K.; Khullar, S.; Mandal, S. K., (2S)-2-[(Phenylsulfinyl)methyl]pyrrolidine-Catalyzed Efficient Stereoselective Michael Addition of Cyclohexanone and Cyclopentanone to Nitroolefins. *Synthesis* **2013**, 45 (10), 1406-1413.
3. H. Clark, J., Green chemistry: challenges and opportunities. *Green Chemistry* **1999**, 1 (1), 1-8.
4. Dunn, P. J., The importance of Green Chemistry in Process Research and Development. *Chemical Society Reviews* **2012**, 41 (4), 1452-1461.
5. Jensen, K. L.; Dickmeiss, G.; Jiang, H.; Albrecht, L.; Jørgensen, K. A., The diarylprolinol silyl ether system: a general organocatalyst. *Accounts of chemical research* **2011**, 45 (2), 248-264.
6. Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W., New strategies for organic catalysis: the first highly enantioselective organocatalytic Diels-Alder reaction. *JOURNAL-AMERICAN CHEMICAL SOCIETY* **2000**, 122 (17), 4243-4244.
7. Lear, M. J.; Hayashi, Y., Remote 1,6-Stereocontrol by Iminium-mediated Organocatalytic Events. *ChemCatChem* **2013**, 5 (12), 3499-3501.
8. Avalos, M. n.; Babiano, R.; Cintas, P.; Jiménez, J. L.; Palacios, J. C., From parity to chirality: chemical implications revisited. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11 (14), 2845-2874.
9. Guijarro, A.; Yus, M., *The origin of chirality in the molecules of life: a revision from awareness to the current theories and perspectives of this unsolved problem*. Royal Society of Chemistry: 2008.
10. Cintas, P., Tracing the origins and evolution of chirality and handedness in chemical language. *Angewandte Chemie International Edition* **2007**, 46 (22), 4016-4024.
11. Stephens, T.; Brynner, R., *Dark remedy: the impact of thalidomide and its revival as a vital medicine*. Basic Books: 2009.
12. Blaser, H.; Schmidt, E., *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale: Challenges, Approaches and Solutions (Chemistry)*. John Wiley & Sons, New York: 2004.
13. Breuer, M.; Ditrich, K.; Habicher, T.; Hauer, B.; Keßeler, M.; Stürmer, R.; Zelinski, T., Industrial Methods for the Production of Optically Active Intermediates. *Angewandte Chemie International Edition* **2004**, 43 (7), 788-824.
14. Farina, V.; Reeves, J. T.; Senanayake, C. H.; Song, J. J., Asymmetric Synthesis of Active Pharmaceutical Ingredients. *Chemical Reviews* **2006**, 106 (7), 2734-2793.
15. Hawkins, J. M.; Watson, T. J. N., Asymmetric Catalysis in the Pharmaceutical Industry. *Angewandte Chemie International Edition* **2004**, 43 (25), 3224-3228.
16. Ernst, M.; Helmchen, G., A new synthesis route to enantiomerically pure jasmonoids. *Angewandte Chemie International Edition* **2002**, 41 (21), 4054-4056.
17. Nicolaou, K. C.; Sorensen, E. J., *Classics in Total Synthesis: Targets, Strategies, Methods*. Wiley: 1996.
18. Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A., *Classics in Total Synthesis II: More Targets, Strategies, Methods*. Wiley: 2003.
19. Hanessian, S., Reflections on the total synthesis of natural products: Art, craft, logic, and the chiron approach. *Pure and applied chemistry* **1993**, 65 (6), 1189-1204.



20. Ros, A.; Magriz, A.; Dietrich, H.; Fernández, R.; Alvarez, E.; Lassaletta, J. M., Enantioselective synthesis of vicinal halohydrins via dynamic kinetic resolution. *Organic letters* **2006**, *8* (1), 127-130.
21. Huerta, F. F.; Minidis, A. B. E.; Backvall, J.-E., Racemisation in asymmetric synthesis. Dynamic kinetic resolution and related processes in enzyme and metal catalysis. *Chemical Society Reviews* **2001**, *30* (6), 321-331.
22. Christmann, M.; Bräse, S., *Asymmetric synthesis: the essentials*. Wiley-VCH: 2008; Vol. 1.
23. Enders, D.; Bettray, W., Stoichiometric Asymmetric Synthesis: Sections 1.1 - 1.2. In *Asymmetric Synthesis with Chemical and Biological Methods*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: 2007; pp 1-75.
24. D. A. Evans, G. H., M. Rueping, *Asymmetric Synthesis-The Essentials (Part I. Chiral Auxiliaries in Asymmetric Synthesis)*. Wiley-VCH **2007**.
25. Paquette, L. A., *Handbook of Reagents for Organic Synthesis, Chiral Reagents for Asymmetric Synthesis*. Wiley: 1999.
26. Seyden-Penne, J., *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*. Wiley: 1995.
27. Mikami, K.; Lautens, M., *New Frontiers in Asymmetric Catalysis*. Wiley: 2007.
28. Trost, B. M., Asymmetric catalysis: an enabling science. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2004**, *101* (15), 5348-5355.
29. Trost, B. M., The atom economy--a search for synthetic efficiency. *Science* **1991**, *254* (5037), 1471.
30. Busto, E.; Gotor-Fernandez, V.; Gotor, V., Hydrolases: catalytically promiscuous enzymes for non-conventional reactions in organic synthesis. *Chemical Society Reviews* **2010**, *39* (11), 4504-4523.
31. Stanislav, N. Z., Directed evolution as an approach to the design of efficient biocatalysts. *Russian Chemical Reviews* **2005**, *74* (3), 285.
32. Saalfrank, J. W.; Maier, W. F., Directed Evolution of Noble-Metal-Free Catalysts for the Oxidation of CO at Room Temperature. *Angewandte Chemie International Edition* **2004**, *43* (15), 2028-2031.
33. Pàmies, O.; Backvall, J.-E., Combination of Enzymes and Metal Catalysts. A Powerful Approach in Asymmetric Catalysis. *Chemical Reviews* **2003**, *103* (8), 3247-3262.
34. Brik, A.; Keinan, E., Catalytic Antibodies in Natural Products Synthesis. In *Catalytic Antibodies*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: 2005; pp 132-152.
35. Hou, C. T., *Handbook of Industrial Biocatalysis*. CRC Press: 2005.
36. Blaser, H. U.; Federsel, H. J., *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale: Challenges, Approaches and Solutions*. Wiley: 2011.
37. Sharpless, K. B., Searching for New Reactivity (Nobel Lecture). *Angewandte Chemie International Edition* **2002**, *41* (12), 2024-2032.
38. Knowles, W. S., Asymmetric hydrogenations (Nobel lecture 2001). *Advanced Synthesis & Catalysis* **2003**, *345* (1-2), 3-13.
39. Knowles, W. S., Asymmetric Hydrogenations (Nobel Lecture). *Angewandte Chemie International Edition* **2002**, *41* (12), 1998-2007.
40. Noyori, R., Asymmetric Catalysis: Science and Opportunities (Nobel Lecture 2001). *Advanced Synthesis & Catalysis* **2003**, *345* (1-2), 15-32.
41. Noyori, R., Asymmetric Catalysis: Science and Opportunities (Nobel Lecture). *Angewandte Chemie International Edition* **2002**, *41* (12), 2008-2022.



42. Michaelson, R.; Palermo, R.; Sharpless, K., Chiral hydroxamic acids as ligands in the vanadium catalyzed asymmetric epoxidation of allylic alcohols by tert-butyl hydroperoxide. *Journal of the American Chemical Society* **1977**, *99* (6), 1990-1992.
43. Katsuki, T.; Sharpless, K. B., The first practical method for asymmetric epoxidation. *Journal of the American Chemical Society* **1980**, *102* (18), 5974-5976.
44. Miyashita, A. A.; Yasuda, A.; Takaya, H.; Toriumi, K.; Ito, T.; Souchi, T.; Noyori, R., Synthesis of 2, 2'-bis (diphenylphosphino)-1, 1'-binaphthyl (BINAP), an atropisomeric chiral bis (triaryl) phosphine, and its use in the rhodium (I)-catalyzed asymmetric hydrogenation of α -(acylamino) acrylic acids. *Journal of the American Chemical Society* **1980**, *102* (27), 7932-7934.
45. Noyori, R.; Hashiguchi, S., Asymmetric Transfer Hydrogenation Catalyzed by Chiral Ruthenium Complexes. *Accounts of Chemical Research* **1997**, *30* (2), 97-102.
46. Knowles, W. S.; Sabacky, M. J., Catalytic asymmetric hydrogenation employing a soluble, optically active, rhodium complex. *Chemical Communications (London)* **1968**, (22), 1445-1446.
47. Knowles, W. S., Asymmetric hydrogenation. *Accounts of Chemical Research* **1983**, *16* (3), 106-112.
48. Knowles, W. S., Application of Organometallic Catalysis to the Commercial Production of L-DOPA. *Journal of Chemical Education* **1986**, *63* (3), 222-25.
49. Ma, J.-A.; Cahard, D., Towards Perfect Catalytic Asymmetric Synthesis: Dual Activation of the Electrophile and the Nucleophile. *Angewandte Chemie International Edition* **2004**, *43* (35), 4566-4583.
50. Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H., *Comprehensive Asymmetric Catalysis: Supplement 1*. Springer Berlin Heidelberg: 2003.
51. MacMillan, D. W. C., The advent and development of organocatalysis. *Nature* **2008**, *455* (7211), 304-308.
52. Dalko, P. I.; Moisan, L., In the Golden Age of Organocatalysis. *Angewandte Chemie International Edition* **2004**, *43* (39), 5138-5175.
53. Dalko, P. I., *Enantioselective Organocatalysis: Reactions and Experimental Procedures*. Wiley: 2007.
54. Berkessel, A.; Gröger, H., Front Matter. In *Asymmetric Organocatalysis*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: 2005; pp i-xiv.
55. Bertelsen, S.; Jorgensen, K. A., Organocatalysis-after the gold rush. *Chemical Society Reviews* **2009**, *38* (8), 2178-2189.
56. Dondoni, A., The Emergence of Thiol-Ene Coupling as a Click Process for Materials and Bioorganic Chemistry. *Angewandte Chemie International Edition* **2008**, *47* (47), 8995-8997.
57. Barbas, C. F., Organocatalysis Lost: Modern Chemistry, Ancient Chemistry, and an Unseen Biosynthetic Apparatus. *Angewandte Chemie International Edition* **2008**, *47* (1), 42-47.
58. Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B., Asymmetric enamine catalysis. *Chem Rev* **2007**, *107* (12), 5471-569.
59. publicaciones por año. *nature asymmetric* **2016**.
60. Alemán, J.; Cabrera, S. In *Nuevos horizontes en aminocatálisis asimétrica*, Anales de Química, 2015.
61. Palomo, C.; Oiarbide, M.; Lopez, R., Asymmetric organocatalysis by chiral Bronsted bases: implications and applications. *Chemical Society Reviews* **2009**, *38* (2), 632-653.
62. Lelais, G.; MacMillan, D. W. C., History and Perspective of Chiral Organic Catalysts. In *New Frontiers in Asymmetric Catalysis*, John Wiley & Sons, Inc.: 2006; pp 313-358.
63. Marckwald, W., Ueber asymmetrische Synthese. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1904**, *37* (1), 349-354.



64. Wang, Z., Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert Reaction. In *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*, John Wiley & Sons, Inc.: 2010.
65. Hajos, Z. G.; Parrish, D. R., Asymmetric synthesis of bicyclic intermediates of natural product chemistry. *The Journal of Organic Chemistry* **1974**, *39* (12), 1615-1621.
66. Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R., New Type of Asymmetric Cyclization to Optically Active Steroid CD Partial Structures. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1971**, *10* (7), 496-497.
67. List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F., Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions. *Journal of the American Chemical Society* **2000**, *122* (10), 2395-2396.
68. Dalako, P. I.; Moisan, L., Enantioselective Organocatalysis. *Angewandte Chemie International Edition* **2001**, *40* (20), 3726-3748.
69. Ooi, T.; Maruoka, K., Recent Advances in Asymmetric Phase-Transfer Catalysis. *Angewandte Chemie International Edition* **2007**, *46* (23), 4222-4266.
70. Hashimoto, T.; Maruoka, K., Recent Development and Application of Chiral Phase-Transfer Catalysts. *Chemical Reviews* **2007**, *107* (12), 5656-5682.
71. Maruoka, K., *Asymmetric Phase Transfer Catalysis*. Wiley: 2008.
72. Melchiorre, P.; Marigo, M.; Carlone, A.; Bartoli, G., Asymmetric Aminocatalysis—Gold Rush in Organic Chemistry. *Angewandte Chemie International Edition* **2008**, *47* (33), 6138-6171.
73. Lutete, L. M.; Ikemoto, T., Novel Diarylprolinol-Derived Amino Perfluoroalkanesulfonamide Catalysts: Highly Enantio- and Diastereoselective Aldol Reaction. *Chemistry Letters* **0** (0), null.
74. Tilekar, A. R.; Jagdale, A. R.; Kukreja, G.; Shenoy, G. G.; Sinha, N., 'One-pot' organocatalyzed enantioselective synthesis of highly functionalized 3,4,5,6-tetrasubstituted dihydropyrans by sequential Knoevenagel condensation/Michael addition and hemiacetalization. *Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, *28* (1), 153-161.
75. Aleman, J.; Cabrera, S., Applications of asymmetric organocatalysis in medicinal chemistry. *Chem Soc Rev* **2013**, *42* (2), 774-93.
76. Qian, Y.; Ma, G.; Lv, A.; Zhu, H.-L.; Zhao, J.; Rawal, V. H., Squaramide-catalyzed enantioselective Friedel-Crafts reaction of indoles with imines. *Chemical Communications* **2010**, *46* (17), 3004-3006.
77. Yang, W.; Du, D.-M., Highly Enantioselective Michael Addition of Nitroalkanes to Chalcones Using Chiral Squaramides as Hydrogen Bonding Organocatalysts. *Organic Letters* **2010**, *12* (23), 5450-5453.
78. Malerich, J. P.; Hagihara, K.; Rawal, V. H., Chiral Squaramide Derivatives are Excellent Hydrogen Bond Donor Catalysts. *Journal of the American Chemical Society* **2008**, *130* (44), 14416-14417.
79. Konishi, H.; Lam, T. Y.; Malerich, J. P.; Rawal, V. H., Enantioselective α -Amination of 1,3-Dicarbonyl Compounds Using Squaramide Derivatives as Hydrogen Bonding Catalysts. *Organic Letters* **2010**, *12* (9), 2028-2031.
80. Xu, D.-Q.; Wang, Y.-F.; Zhang, W.; Luo, S.-P.; Zhong, A.-G.; Xia, A.-B.; Xu, Z.-Y., Chiral Squaramides as Highly Enantioselective Catalysts for Michael Addition Reactions of 4-Hydroxycoumarins and 4-Hydroxypyron to β,γ -Unsaturated α -Keto Esters. *Chemistry – A European Journal* **2010**, *16* (14), 4177-4180.
81. Zhu, Y.; Malerich, J. P.; Rawal, V. H., Squaramide-Catalyzed Enantioselective Michael Addition of Diphenyl Phosphite to Nitroalkenes. *Angewandte Chemie International Edition* **2010**, *49* (1), 153-156.



82. Kasaplar, P.; Riente, P.; Hartmann, C.; Pericàs, M. A., A Polystyrene-Supported, Highly Recyclable Squaramide Organocatalyst for the Enantioselective Michael Addition of 1,3-Dicarbonyl Compounds to β -Nitrostyrenes. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2012**, 354 (16), 2905-2910.
83. Chen, L.; Wu, Z.-J.; Zhang, M.-L.; Yue, D.-F.; Zhang, X.-M.; Xu, X.-Y.; Yuan, W.-C., Organocatalytic Asymmetric Michael/Cyclization Cascade Reactions of 3-Hydroxyoxindoles/3-Aminooxindoles with α,β -Unsaturated Acyl Phosphonates for the Construction of Spirocyclic Oxindole- γ -lactones/lactams. *The Journal of Organic Chemistry* **2015**, 80 (24), 12668-12675.
84. Asano, K.; Matsubara, S., Asymmetric Catalytic Cycloetherification Mediated by Bifunctional Organocatalysts. *Journal of the American Chemical Society* **2011**, 133 (42), 16711-16713.
85. Hu, E. H.; Sidler, D. R.; Dolling, U.-H., Unprecedented Catalytic Three Component One-Pot Condensation Reaction: An Efficient Synthesis of 5-Alkoxy carbonyl-4-aryl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones. *The Journal of Organic Chemistry* **1998**, 63 (10), 3454-3457.
86. Dyson, H. J.; Rance, M.; Houghten, R. A.; Lerner, R. A.; Wright, P. E., Folding of immunogenic peptide fragments of proteins in water solution: I. Sequence requirements for the formation of a reverse turn. *Journal of molecular biology* **1988**, 201 (1), 161-200.
87. Seebach, D.; Boes, M.; Naef, R.; Schweizer, W. B., Alkylation of amino acids without loss of the optical activity: preparation of α -substituted proline derivatives. A case of self-reproduction of chirality. *Journal of the American Chemical Society* **1983**, 105 (16), 5390-5398.
88. Khalil, E. M.; Subasinghe, N. L.; Johnson, R. L., An efficient and high yield method for the N-tert-butoxycarbonyl protection of sterically hindered amino acids. *Tetrahedron letters* **1996**, 37 (20), 3441-3444.
89. Torbeev, V. Y.; Fumi, E.; Ebert, M. O.; Schweizer, W. B.; Hilvert, D., cis-trans Peptide-Bond Isomerization in α -Methylproline Derivatives. *Helvetica Chimica Acta* **2012**, 95 (12), 2411-2420.
90. Singh, K. N.; Singh, P.; Kaur, A.; Singh, P.; Sharma, S. K.; Khullar, S.; Mandal, S. K., (2S)-2-[(Phenylsulfinyl)methyl]pyrrolidine-Catalyzed Efficient Stereoselective Michael Addition of Cyclohexanone and Cyclopentanone to Nitroolefins. *Synthesis* **2013**, 45 (10), 1406-1413.
91. Martínez, R.; Ramón, D. J.; Yus, M., Unmodified Nano-Powder Magnetite Catalyzes a Four-Component Aza-Sakurai Reaction. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2008**, 350 (9), 1235-1240.



10.- Anexos

Los espectros de RMN (^1H y ^{13}C) se realizaron a temperatura ambiente y a temperaturas de 100°C en algunos casos, en un equipo Bruker AV-300 (300 y 75 MHz respectivamente). Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en ppm y las constantes de acoplamiento (J) en Hz. Se usó TMS como referencia interna y como disolvente: CDCl_3 y además se utilizó $(\text{CDCl}_2)_2$ para temperatura a 100°C . El análisis de masas fue realizado en un espectrómetro de masas ULTRAFLEX III de tiempo de vuelo tipo (MALDI-TOF/TOF) de la marca Bruker.

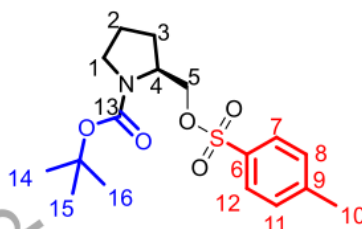
Y las abreviaturas que se utilizan son las siguientes

Tipos de señal	
sa	Señal ancha
s	Simple
d	Doble
dd	Doble de dobles
t	Triple
m	Multiplete
q	cuadruple

A continuación, se muestran las asignaciones de cada una de las señales de los compuestos **2,3** y **4**. Respectivamente.



a) ter-butil (S)-2-[(tosiloxi)metil]pirrolidin-1-carboxilato



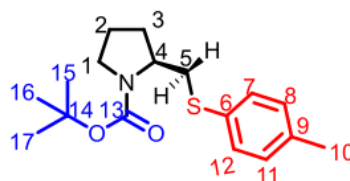
Rendimiento	80%
pf	50-55°C

Tabla 7 Asignación de señales del espectro de RMN de ^1H compuesto 47

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3), δ (ppm)	
1.27-1.32	(d, 9H, H-15,16,17)
1.81-1.70	(m, H, H-2,3)
2.34	(s, 3H, H-10)
3.21-3.19	(m, 2H, H-5)
3.98-3.82	(m, H, H-1)
4.05-3.97	(m, H, H-4)
7.28-7.25	(d, 2H, H- Φ) $J=9\text{Hz}$
7.69-7.66	(d, 2H, H- Φ) $J=9\text{ Hz}$



b) tert-butil (S)-2-[(p-toliltio)metil]pirrolidin-1-carboxilato



Rendimiento	99%
pf	56°C
M+1	307.1593

Tabla 8 Asignación de señales del espectro de RMN de ^1H compuesto 48

RMN ^1H (300MHz, $(\text{CDCl}_3)_2$, 100 °C), δ (ppm), J(Hz)	
1.34	(s, 9H, H-15,16,17)
1.71-1.64	(m, H, H-3)
1.80-1.74	(m, H, H-2)
1.93-1.81	(m, H, H-3)
2.21	(s, 3H, H-10)
2.75-2.71	(q, 2H, H-5), 6
3.25-3.20	(m, H, H-1)
3.33-3.28	(m, H, H-5), 6
3.91-3.86	(m, H, H-4)
6.99-6.97	(d, 2H, H-8,11), 9
7.22-7.20	(d, 2H, H-7,12), 9



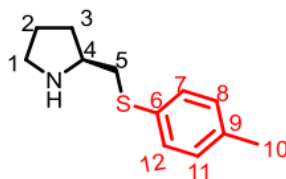
Tabla 9 Asignación de señales del espectro de RMN de ^{13}C compuesto 48

RMN ^{13}C (75MHz, $(\text{CDCl}_3)_2$ -d2, 100°C), δ (ppm)	
20.82	(C-10)
23.78	(C-2)
28.62	(C-15, 16, 17)
30.08	(C-3)
38.18	(C-5)
46.88	(C-1)
56.94	(C-4)
79.24	(C-13)
129.64	(C-8,11)
130.08	(C-7,12)
133.03	(C-6)
136.06	(C-9)
154.19	(C-13)



Síntesis de los Organocatalizadores (S)-2-[(p-toliltio)metil]pirrolidina, (2S)-2-[(p-tolilsulfinil)metil]pirrolidina y 3-[(3,5-bis(trifluorometilfenil)amino]-4-[2-(p-tolilsulfiniletí)amino]ciclobut-3-en-1,2-diona.

c) (S)-2-[(p-toliltio)metil]pirrolidina



Rendimiento	87%
pf	60°C
[M+1]	208.1157

Tabla 10 Asignación de señales del espectro de RMN de ^1H compuesto **2**

RMN ^1H (300MHz, $(\text{CDCl}_3)_2$ -d2, 100 °C), δ (ppm), J(Hz)	
1.53-1.41	(m, H, H-3)
1.83-1.63	(m, H, H-3)
1.80-1.74	(m, H, H-2)
1.83-1.63	(m, H, H-3)
1.96-1.85	(m, H, H-2)
2.23	(s, 3H, H-10)
2.97-2.87	(m, H, H-1)
3.07-3.00	(m, H, H-5)
3.31-3.22	(q, H, H-4)
5.0	(NH)
7.03-7.00	(d, 2H, H-8,11), 9
7.24-7.21	(d, 2H, H-7,12), 9



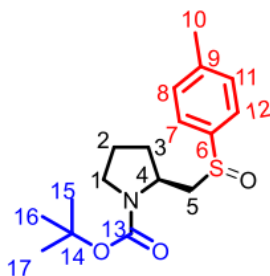
Tabla 11 Asignación de señales del espectro de RMN de ^{13}C compuesto 2

RMN ^{13}C (75MHz, $(\text{CDCl}_3)_2$ -d2, 100°C), δ (ppm)	
19.98	(C-10)
23.83	(C-2)
29.77	(C-3)
38.67	(C-5)
44.96	(C-1)
57.05	(C-4)
128.79	(C-8,11)
129.60	(C-7,12)
130.88	(C-6)
135.59	(C-9)



Síntesis de los Organocatalizadores (S)-2-[(p-toliltio)metil]pirrolidina, (2S)-2-[(p-tolilsulfinil)metil]pirrolidina y 3-[(3,5-bis(trifluorometilfenil)amino]-4-[2-(p-tolilsulfiniletíl)amino]ciclobut-3-en-1,2-diona.

d) Tert-butil (2S)-2-[(p-tolilsulfinil)metil]pirrolidin-1-carboxilato



Rendimiento	85%
pf	68°C
[M+1]	324.1637

Tabla 12 Asignación de señales del espectro de RMN de ^1H compuesto **49**

RMN ^1H (300MHz, $(\text{CDCl}_3)_2$, 100 °C), δ (ppm), J(Hz)	
1.70	(d, 9H, H-15,16,17)
1.80-1.78	(m, H, H-3)
2.04-1.82	(m, H, H-2)
2.34	(s, 3H, H-10)
3.10-3.04	(m, H, H-5)
4.38-3.17	(m, H, H-1)
4.13-4.00	(q, H, H-4)
7.20-7.23	(d, 2H, H-8,11), 6
7.42-7.44	(d, 2H, H-7,12), 6

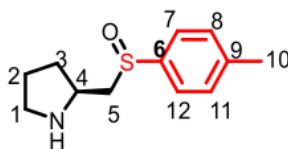


Tabla 13 Asignación de señales del espectro de RMN de ^{13}C compuesto 49

RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3 , 100°C)	
21.21	(C-10)
23.40	(C-2)
28.60	(C-15,16,17)
30.65	(C-3)
46.22	(C-1)
53.50	(C-5)
61.83	(C-4)
79.63	(C-14)
124.07	(C-7,12)
129.95-124.07	(C-9)
124.11	(C-8,11)
142.22-141.22	(C-6)
154.06	(C-13)



e) (2S)-2-[(p-tolilsulfinil)metil]pirrolidina



Rendimiento	90%
pf	55°C

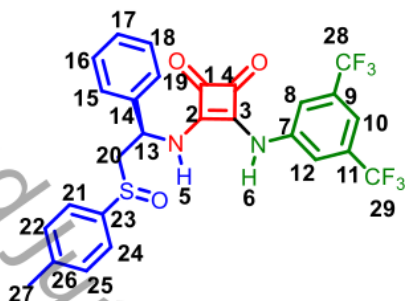
Tabla 14 Asignación de señales en el espectro de RMN de ^1H compuesto 3

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , 100 °C), δ (ppm), J(Hz)	
1.60-1.42	(m, H, H-3)
1.88-1.66	(m, H, H-3)
2.13-1.90	(m, H, H-2)
2.34	(s, 3H, H-10)
2.82-2.76	(m, H, H-1)
2.90-2.86	(m, H, H-5)
3.10-2.97	(m, H, H-5)
3.55-3.44	(q, H, H-4)
3.63-2.54	(m, H, H-1)
7.23-7.21	(d, 2H, H-8,11), 9
7.49-7.46	(d, 2H, H-7,12), 9



Síntesis de los Organocatalizadores (S)-2-[(p-toliltio)metil]pirrolidina, (2S)-2-[(p-tolilsulfinil)metil]pirrolidina y 3-[(3,5-bis(trifluorometilfenil)amino)-4-[2-(p-tolilsulfiniletil)amino]ciclobut-3-en-1,2-diona.

f) 3-[(3,5-bis(trifluorometilfenil)amino)-4-[2-(p-tolilsulfiniletil)amino]ciclobut-3-en-1,2-diona.



Rendimiento	80%
pf	158°C
[M+1]	567.1155

Tabla 15 Asignación de señales del espectro de En el espectro de RMN de ^1H compuesto 4

RMN ^1H (300MHz, DMSO- d_6), δ (ppm)	
2.21	(s, H, H-27)
2.34	(s, 3H, H-20)
3.61	(s, H, H-20)
5.70	(NH)
7.30-8.01	(m, H, H-13, Φ)
8.01-7.91	(m, H, H- Φ)



Tabla 16 Asignación de señales del espectro de RMN de ^{13}C compuesto 4

RMN ^{13}C (75MHz, DMSO- d_6), δ (ppm)	
21.61	(C-27)
52.21	(C-13)
60.13	(C-20)
114-131	(C- Φ)
118.29	(C-10)
140	(C-7,14,23)
169-162	(C-2,3)
184-180	(C-1,4)

Síntesis de los Organocatalizadores (S)-2-[(p-toliltio)metil]pirrolidina, (2S)-2 [(p-tolilsulfinil)metil]pirrolidina y 3-[(3,5-bis(trifluorometilfenil)amino]-4-[2-(p-tolilsulfiniletil)amino]ciclobut-3-en-1,2-diona.

ORIGINALITY REPORT

5%

SIMILARITY INDEX

PRIMARY SOURCES

1	hdl.handle.net Internet	179 words — 1%
2	docplayer.es Internet	139 words — 1%
3	revistas.udistrital.edu.co Internet	130 words — 1%
4	libros.uam.es Internet	77 words — < 1%
5	geox.udistrital.edu.co Internet	61 words — < 1%
6	core.ac.uk Internet	31 words — < 1%
7	analesdequimica.es Internet	27 words — < 1%
8	www.researchgate.net Internet	22 words — < 1%

9 Tilekar, Ajay R., Arun R. Jagdale, Gagan Kukreja, G. Gautham Shenoy, and Neelima Sinha. "One-pot' organocatalyzed enantioselective synthesis of highly functionalized 3,4,5,6-tetrasubstituted dihydropyrans by sequential Knoevenagel condensation/Michael addition and hemiacetalization", Tetrahedron Asymmetry, 2016.

Crossref

21 words — < 1%

10 covid19criticalcare.com

Internet

20 words — < 1%

EXCLUDE QUOTES ON

EXCLUDE SOURCES OFF

EXCLUDE BIBLIOGRAPHY ON

EXCLUDE MATCHES < 20 WORDS